



[12] 发明专利申请公开说明书

C07D401/02 A61K 31/517

A61P 3/04 A61P 25/22

A61P 25/24

[21] 申请号 02823940.7

[43] 公开日 2005 年 2 月 16 日

[11] 公开号 CN 1582281A

[22] 申请日 2002.9.30 [21] 申请号 02823940.7

[30] 优先权

[32] 2001.10.1 [33] US [31] 60/326,463

[32] 2001.10.2 [33] US [31] 60/326,758

[86] 国际申请 PCT/US2002/031059 2002.9.30

[87] 国际公布 WO2003/028641 英 2003.4.10

[85] 进入国家阶段日期 2004.5.31

[71] 申请人 大正制药株式会社

地址 日本东京都

[72] 发明人 关口善功 鹿沼幸祐 表寺克纪

T·-A·特兰 B·A·克拉梅

N·R·A·比莱伊

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

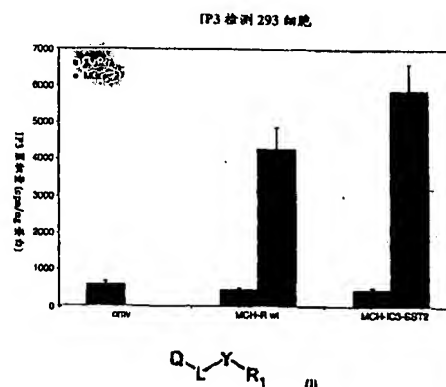
代理人 孟凡宏

权利要求书 86 页 说明书 1011 页 序列表 9 页  
附图 1 页

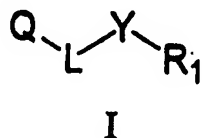
[54] 发明名称 MCH 受体拮抗剂

[57] 摘要

本发明涉及式(I)新化合物, 用作 MCH 受体拮抗剂。这些组分可用于药用组合物, 所述药用组合物的应用包括预防或治疗肥胖、肥胖相关性疾病、焦虑症或抑郁症。

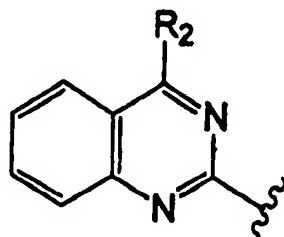


1. 一种下式 I 化合物或其盐:

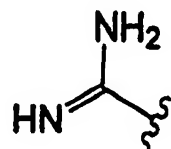


5

其中 Q 为



或



R<sub>1</sub> 为

15

(i) C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub> 烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub> 烷基:

20

卤素; 羟基; 氧代; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基; 碳环芳基、杂环基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基取代的杂环基; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基羰氧基; 碳环基氧基; 碳环芳氧基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳氧基:

卤素; 硝基; 碳环芳基; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基取代的碳环芳基; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基:

25

氧代; 单-或二-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基氨基; 碳环芳基取代的单-或二-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基氨基; 卤化碳环芳基取代的单-或二-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基氨基; 碳环芳基羰基氨基; 卤化碳环芳基



羰基氨基;

- 5 杂环基氧基;  $C_1$ - $C_3$  烷基取代的杂环基氧基; 取代的杂环基-亚乙基氨基氧基;  $C_1$ - $C_3$  烷氧基羰基; 碳环芳基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷氧基羰基; 单-或二- $C_1$ - $C_3$  烷基氨基羰基; 单-或二- $C_1$ - $C_3$  烷基氨基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的单-或二- $C_1$ - $C_3$  烷基氨基: 氰基、碳环芳基、杂环基; 单-或二-碳环芳基氨基; 被独立选自羟基和  $C_1$ - $C_3$  烷基的一个或多个取代基取代的单-或二-碳环芳基氨基;  $C_1$ - $C_3$  烷基羰基氨基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷基羰基氨基:  $C_1$ - $C_3$  烷基羰基氨基、碳环芳基羰基氨基、杂环基;  $C_1$ - $C_4$  烷氧基羰基氨基; 杂环基羰基氨基; 碳环芳基磺酰基氨基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基磺酰基氨基: 硝基、 $C_1$ - $C_3$  烷基、单-或二- $C_1$ - $C_3$  烷基氨基;  $C_1$ - $C_3$  烷硫基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷硫基:
- 10 单-或二-碳环芳基氨基羰基; 卤化单-或二-碳环芳基氨基羰基; 单-或二-碳环芳基氨基; 卤化单-或二-碳环芳基氨基; 碳环芳基; 被独立选自卤素和  $C_1$ - $C_3$  烷氧基的一个或多个取代基取代的碳环芳基;
- 15 碳环芳硫基; 被独立选自卤素和  $C_1$ - $C_3$  烷基的一个或多个取代基取代的碳环芳硫基; 碳环芳基磺酰基; 卤化碳环芳基磺酰基; 杂环基硫基; 被独立选自硝基和  $C_1$ - $C_3$  烷基的一个或多个取代基取代的杂环基硫基;  $C_3$ - $C_6$  环烷基;  $C_1$ - $C_3$  烷基取代的  $C_3$ - $C_6$  环烷基;  $C_3$ - $C_6$  环烯基; 碳环基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环基:
- 20 卤素;  $C_1$ - $C_3$  烷基;  $C_1$ - $C_3$  烷氧基;  $C_2$ - $C_3$  烯基; 碳环芳基取代的  $C_2$ - $C_3$  烯基; 被  $C_1$ - $C_3$  烷基亚硫酰基取代的碳环芳基取代的  $C_2$ - $C_3$  烯基;
- 25

碳环芳基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基：

卤素；羟基；硝基； $C_1$ - $C_4$  烷基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基：

5                    卤素；羟基；氧代；碳环芳基；杂环基；单-或二-碳环芳基氨基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的单-或二-碳环芳基氨基：卤素、硝基、 $C_1$ - $C_3$  烷基、 $C_1$ - $C_3$  烷氧基和卤化  $C_1$ - $C_3$  烷氧基；

10                    $C_1$ - $C_4$  烷氧基；被一个或多个独立选自卤素和碳环芳基的取代基取代的  $C_1$ - $C_4$  烷氧基；碳环芳氧基； $C_1$ - $C_3$  烷基羰基； $C_1$ - $C_3$  烷基羰氧基；单-或二- $C_1$ - $C_3$  烷基氨基；单-或二-碳环芳基氨基；卤化单-或二-碳环芳基氨基；单-或二-碳环芳基氨基羰基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的单-或二-碳环芳基氨基羰基：

15                   卤素、硝基、 $C_1$ - $C_3$  烷基、 $C_1$ - $C_3$  烷氧基和卤化  $C_1$ - $C_3$  烷氧基；

巯基； $C_1$ - $C_3$  烷硫基；卤化  $C_1$ - $C_3$  烷硫基； $C_1$ - $C_3$  烷基磺酰基； $C_3$ - $C_6$  环烷基；碳环芳基；杂环基；

20                   杂环基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基：

羟基； $C_1$ - $C_3$  烷基；碳环芳基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷基； $C_1$ - $C_3$  烷氧基；碳环芳基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷氧基；碳环芳基；卤化碳环芳基；

25                   (ii)  $C_2$ - $C_8$  烯基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_2$ - $C_8$  烯基：

卤素；氧代； $C_1$ - $C_3$  烷氧基；碳环芳基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷氧基；碳环芳基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基：

卤素; 羟基; 硝基;  $C_1$ - $C_3$  烷基; 卤化  $C_1$ - $C_3$  烷基;  $C_1$ - $C_3$  烷氧基; 卤化  $C_1$ - $C_3$  烷氧基;

杂环基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基:

5                   羟基; 硝基;  $C_1$ - $C_3$  烷基;  $C_1$ - $C_3$  烷氧基;

(iii) $C_2$ - $C_4$  炔基; 碳环芳基取代的  $C_2$ - $C_4$  炔基;

(iv) $C_3$ - $C_6$  环烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_3$ - $C_6$  环烷基:

10                    $C_1$ - $C_3$  烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷基; 羟基、氧代和碳环芳基; 单-或二- $C_1$ - $C_3$  烷基氨基; 碳环芳基取代的单-或二- $C_1$ - $C_3$  烷基氨基; 碳环芳基羰基氨基; 碳环芳基;

(v) $C_3$ - $C_6$  环烯基;  $C_1$ - $C_3$  烷基取代的  $C_3$ - $C_6$  环烯基;

15                   (vi)碳环基; 被一个或多个独立选自羟基和硝基的取代基取代的碳环基;

(vii)碳环芳基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基:

卤素; 羟基; 氟基; 硝基;  $C_1$ - $C_9$  烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_9$  烷基:

20                   卤素; 羟基; 氧代;  $C_1$ - $C_3$  烷氧基; 碳环芳氧基; 单-或二- $C_1$ - $C_3$  烷基氨基-N-氧基; 单-或二- $C_1$ - $C_3$  烷基氨基; 碳环芳基取代的单-或二- $C_1$ - $C_3$  烷基氨基; 单-或二-碳环芳基氨基; 碳环基亚氨基; 碳环芳基取代的碳环基亚氨基; 单-或二-碳环芳基氨基;  $C_1$ - $C_3$  烷氧基取代的单-或二-碳环芳基氨基; 单-或二-碳环芳基氨基羰基;  $C_1$ - $C_3$  烷氧基取代的单-或二-碳环芳基氨基羰基; 碳环芳基; 被一个或多个独立选自卤素、 $C_1$ - $C_3$  烷基和卤化  $C_1$ - $C_3$  烷基的取代基取代的碳环芳基; 杂环基;  $C_1$ - $C_3$  烷基取代的杂环

25

基;

C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> 烯基; 碳环芳基取代的 C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> 烯基; C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> 烷氧基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> 烷氧基:

5                   羟基; 卤素; 羧基; 单-或二-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基氨基; 碳环芳基;  
                  卤化碳环芳基; 杂环基; 被一个或多个独立选自以下的  
                  取代基取代的杂环基:

                  卤素; 杂环基; 被一个或多个独立选自卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>

                  烷基和卤化 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基的取代基取代的杂环基;

10                  C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> 烯基氧基; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基羰基氧基; 碳环芳氧基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳氧基: 卤素、硝基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、卤化 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基和 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基; 杂环基氧基;

                  被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基氧基: 卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基和卤化 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基; (碳环芳基)S(O)<sub>2</sub>O; 羧基; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基羰基; 单-或二-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基氨基羰基; 碳环芳基取代的单-或二-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基氨基羰基; 单-或二-碳环芳基氨基羰基;

15                  羰基; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基取代的单-或二-碳环芳基氨基羰基; 氨基; 单-或二-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基氨基; 氰基取代的单-或二-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基氨基; 单-或二-碳环芳基氨基; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 炔基羰基氨基; 碳环芳基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 炔基羰基氨基; 碳环芳基磺酰基氨基; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基取代的碳环芳基磺酰基氨基; (碳环芳基)NHC(O)NH; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基取代的(碳环芳基)NHC(O)NH; 卤化 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基取代的(碳环芳基)NHC(O)NH; 碳环芳基重氨基; 单-或二-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基氨基取代的碳环芳基重氨基; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷硫基; 卤化 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷硫基; 碳环芳硫基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳硫基: 卤素、氰基和 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基; 杂环基硫基; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基磺酰基; 单-或二-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基氨基磺酰基; 碳环芳基; 被一个或多个独立选自 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> 烷基和卤化 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> 烷基的取代基取代的碳环芳基; 杂环基; 被一个或多个独立

20                  取代基取代的碳环芳基; 杂环基; 被一个或多个独立

25                  取代基取代的碳环芳基; 杂环基; 被一个或多个独立

选自以下的取代基取代的杂环基： $C_1$ - $C_3$  烷基、碳环芳基和卤化碳环芳基；

(viii) 杂环基；或被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基：

5 卤素；羟基；氰基；硝基； $C_1$ - $C_4$  烷基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基：

10 卤素；羟基；氧代； $C_1$ - $C_3$  烷基羰氧基；碳环芳基羰基氨基；卤化碳环芳基羰基氨基； $C_1$ - $C_3$  烷氧基羰基； $C_1$ - $C_3$  烷硫基；碳环芳基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷硫基；卤化碳环芳基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷硫基；碳环芳基；被一个或多个独立选自卤素和硝基的取代基取代的碳环芳基；杂环基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基：卤素、 $C_1$ - $C_3$  烷基和卤化  $C_1$ - $C_3$  烷基；

15  $C_1$ - $C_3$  烷氧基；碳环芳基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷氧基；碳环芳氧基；被一个或多个独立选自卤素和  $C_1$ - $C_3$  烷基的取代基取代的碳环芳氧基；单-或二- $C_1$ - $C_3$  烷基氨基； $C_1$ - $C_4$  烷基羰基氨基； $C_1$ - $C_3$  烷硫基； $C_1$ - $C_3$  烯硫基；碳环芳硫基；卤化碳环芳硫基； $C_1$ - $C_3$  烷氧基羰基取代的碳环芳硫基；杂环基硫基； $C_1$ - $C_3$  烷基取代的杂环基硫基； $C_1$ - $C_3$  烷基磺酰基；碳环芳基磺酰基；卤化碳环芳基磺酰基； $C_1$ - $C_4$  烷基取代的碳环芳基磺酰基；

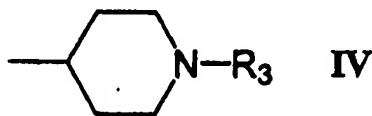
20  $C_1$ - $C_3$  烷氧基羰基；碳环芳基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基：卤素、硝基、 $C_1$ - $C_3$  烷基、卤化  $C_1$ - $C_3$  烷基、 $C_1$ - $C_3$  烷氧基和卤化  $C_1$ - $C_3$  烷氧基；杂环基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基：卤素、  
25  $C_1$ - $C_3$  烷基、卤化  $C_1$ - $C_3$  烷基、 $C_1$ - $C_3$  烷氧基和  $C_1$ - $C_3$  烷氧基羰基；

$R_2$  为 -NHNH<sub>2</sub>、-NHNHBoc、-N(R<sub>2a</sub>)(R<sub>2b</sub>)、吗啉代、4-乙酰基-哌嗪基或 4-苯基-哌嗪基；

其中  $R_{2a}$  为 H 或  $C_1-C_3$  烷基;

$R_{2b}$  为  $C_1-C_4$  烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1-C_4$  烷基:

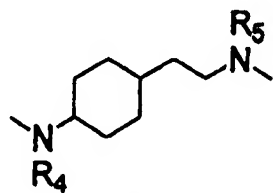
- 5      羟基;  $C_1-C_3$  烷氧基; 氨基; -NHBoc;  $C_3-C_6$  环烷基; 碳环芳基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基: 卤素、 $C_1-C_3$  烷基、 $C_1-C_3$  烷氧基和  $-SO_2NH_2$ ; 杂环基;  $C_3-C_6$  环烷基; 碳环芳基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基: 卤素、 $C_1-C_3$  烷基和  $C_1-C_3$  烷氧基; 或下式 IV 的基团;



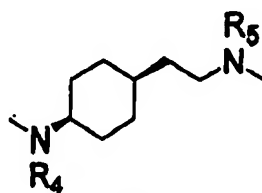
10

其中 Boc 为氨基甲酸叔丁酯;  $R_3$  为  $C_1-C_3$  烷基或被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1-C_3$  烷基: 碳环芳基、卤化碳环芳基、 $C_1-C_3$  烷氧基取代的碳环芳基;

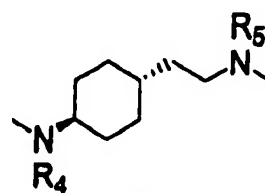
- 15      L 选自式 V-XIX 的基团;



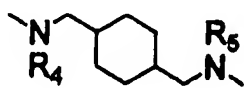
V



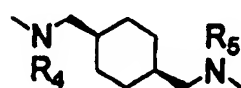
Va



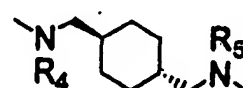
Vb



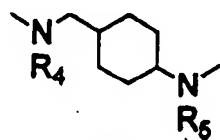
VI



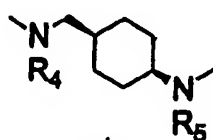
VIa



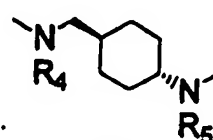
VIb



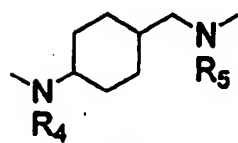
VII



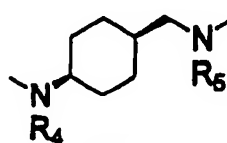
VIIa



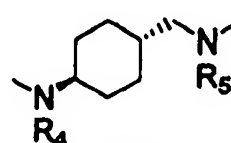
VIIb



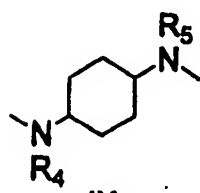
VIII



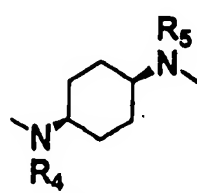
VIIIa



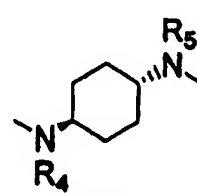
VIIIb



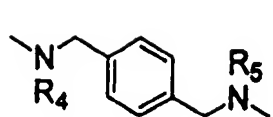
IX



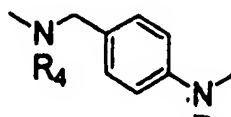
IXa



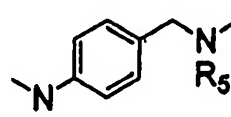
IXb



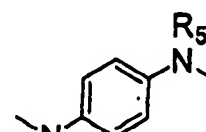
X



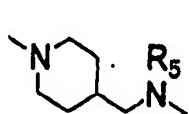
XI



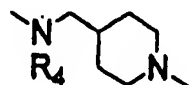
XII



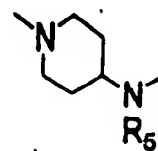
XIII



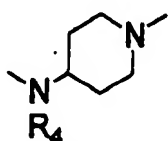
XIV



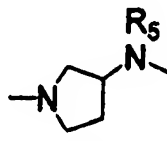
XV



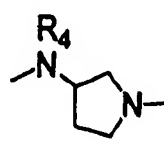
XVI



XVII



XVIII



XIX

其中  $R_4$  为 H 或  $C_1-C_3$  烷基;

$R_5$  为 H、 $C_1-C_3$  烷基或取代的碳环芳基取代的  $C_1-C_3$  烷基;

Y 为  $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$  或  $-(CH_2)_m$ ;

5        m 为 0 或 1;

其中碳环芳基为苯基、萘基、蒽基、联苯基或菲基;

碳环基为 10,11-二氢-5-氧代-二苯并[a,d]环庚基、1-氧代-茚满基、  
7,7-二甲基-2-氧代-二环[2.2.1]庚基、9H-茛基、9-氧代-茛基、茛基、  
蒽醌基、C-茛-9-叉、茚满基、茛基、1,2,3,4-四氢-萘基或二环[2.2.1]  
10        庚烯基;

杂环基为 1,2,3,4-四氢-异喹啉基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-三唑基、  
1,2-二氢-3-氧代-吡唑基、1,3,4-噻二唑基、1,3-二氧代-异吲哚基、1,3-  
二氧戊环基、1H-吲哚基、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶基、1H-吡咯基、1-  
氧代-3H-异苯并呋喃基、2,2',5',2''-三联噻吩基、2,2'-联噻吩基、2,3-  
15        二氢-1-氧代-异吲哚基、2,3-二氢苯并[1,4]二噁英基、2,4-二氢-3-氧代-  
吡唑基、2H-苯并吡喃基、2-氧代-苯并吡喃基、2-氧代-吡咯烷基、3,4-  
二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪基、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂庚因基、4H-  
苯并[1,3]二噁英基、4H-苯并吡喃基、4-氧代-1,5,6,7-四氢-吲哚基、4-  
氧代-3,4-二氢-2,3-二氮杂萘基、4-氧代-苯并吡喃基、9,10,10-三氧代-  
20        噻吨基、9H-吡唑基、9H-咕吨基、氮杂环丁烷基、苯并咪唑基、苯  
并[1,3]间二氧杂环戊烯基、苯并[2,1,3]噻二唑基、苯并[b]噻吩基、苯



并呋喃基、苯并噻唑基、肉咪基、呋喃基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、咪唑基、异噻唑基、吗啉代、(2-或 3-)吗啉基、噻唑基、噻茂烷基、哌嗪基、哌啶基、pyridyl、吡唑并[5,1-b]噻唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、喹咪基、喹喔咪基、噻唑烷基、噻唑基、噻吩基、  
5 硫杂茂烷基、2,3-二氢-苯并呋喃基、四氢-噻吩基或苯并呋喃基;

卤素为氟、氯、溴或碘。

2. 权利要求 1 的化合物或其盐, 其中 Q 为式 II 的基团;

R<sub>1</sub> 为

(i) C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的 C<sub>1</sub>-  
10 C<sub>10</sub> 烷基:

卤素; 氧代; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基; 碳环芳基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基;  
C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基羰氧基; 碳环基氧基; 碳环芳氧基; 被一个或多个  
独立选自以下的取代基取代的碳环芳氧基:

卤素; 硝基; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基; 被一个或多个独立选自以下的  
15 的取代基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基: 氧代、碳环芳基羰基氨基  
和卤化碳环芳基羰基氨基;

杂环基氧基; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基取代的杂环基氧基; 取代的杂环基-  
亚乙基氨基氧基; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基羰基; 碳环芳基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>  
烷氧基羰基; 单-或二-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基氨基羰基; 单-或二-碳环芳  
20 基氨基; 羟基取代的单-或二-碳环芳基氨基; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基羰基  
氨基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷  
基羰基氨基: C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基羰基氨基、碳环芳基羰基氨基和杂  
环基; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基羰基氨基; 杂环基羰基氨基; 碳环芳基  
磺酰基氨基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳  
25 环芳基磺酰基氨基: 硝基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基和单-或二-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基  
氨基; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷硫基; 被一个或多个独立选自以下的取代基  
取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷硫基:

单-或二-碳环芳基氨基羰基; 卤化单-或二-碳环芳基氨基

- 羰基；碳环芳基；被一个或多个独立选自卤素和  $C_1-C_3$  烷氧基的取代基取代的碳环芳基；
- 5 碳环芳硫基；被一个或多个独立选自卤素和  $C_1-C_3$  烷基的取代基取代的碳环芳硫基；碳环芳基磺酰基；卤化碳环芳基磺酰基；杂环基硫基；被一个或多个独立选自硝基和  $C_1-C_3$  烷基的取代基取代的杂环基硫基； $C_3-C_6$  环烷基； $C_1-C_3$  烷基取代的  $C_3-C_6$  环烷基； $C_3-C_6$  环烯基；碳环基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环基：卤素、 $C_1-C_3$  烷基、 $C_1-C_3$  烷氧基、 $C_2-C_3$  烯基、碳环芳基取代的  $C_2-C_3$  烯基、被  $C_1-C_3$  烷基亚磺酰基取代的碳环芳基取代的  $C_2-C_3$  烯基；碳环芳基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基：
- 10 卤素；羟基；硝基； $C_1-C_4$  烷基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1-C_4$  烷基：氧代、碳环芳基和杂环基； $C_1-C_4$  烷氧基；被一个或多个独立选自卤素和碳环芳基的取代基取代的  $C_1-C_4$  烷氧基；碳环芳氧基； $C_1-C_3$  烷基羰氧基；单-或二-碳环芳基氨基；卤化单-或二-碳环芳基氨基；单-或二-碳环芳基氨基羰基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的单-或二-碳环芳基氨基羰基：卤素、硝基、 $C_1-C_3$  烷基、 $C_1-C_3$  烷氧基和卤化  $C_1-C_3$  烷氧基；硫基； $C_1-C_3$  烷硫基；卤化  $C_1-C_3$  烷硫基； $C_1-C_3$  烷基磺酰基； $C_3-C_6$  环烷基；碳环芳基；杂环基；
- 15 杂环基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基：
- 20 羟基； $C_1-C_3$  烷基；碳环芳基取代的  $C_1-C_3$  烷基； $C_1-C_3$  烷氧基；碳环芳基取代的  $C_1-C_3$  烷氧基；碳环芳基；卤化碳环芳基；
- 25 (ii)  $C_2-C_6$  烯基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_2-$

$C_6$  烯基:

5 氧代; 碳环芳基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基: 卤素、硝基、 $C_1$ - $C_3$  烷基、卤化  $C_1$ - $C_3$  烷基、 $C_1$ - $C_3$  烷氧基和卤化  $C_1$ - $C_3$  烷氧基; 杂环基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基: 羟基、 $C_1$ - $C_3$  烷基和  $C_1$ - $C_3$  烷氧基;

(iii) $C_3$ - $C_6$  环烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_3$ - $C_6$  环烷基:

10  $C_1$ - $C_3$  烷基; 被一个或多个独立选自氧代和碳环芳基的取代基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷基; 碳环芳基羰基氨基; 碳环芳基;

(iv)碳环基; 硝基取代的碳环基;

(v)碳环芳基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基:

15 卤素; 羟基; 氰基; 硝基;  $C_1$ - $C_9$  烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_9$  烷基:

卤素; 氧代; 碳环芳氧基; 碳环基亚氨基; 碳环芳基取代的碳环基亚氨基; 单-或二-碳环芳基氨基羰基;  $C_1$ - $C_3$  烷氧基取代的单-或二-碳环芳基氨基羰基; 碳环芳基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基:

20 卤素、 $C_1$ - $C_3$  烷基和卤化  $C_1$ - $C_3$  烷基; 杂环基;  $C_1$ - $C_3$  烷基取代的杂环基;

$C_1$ - $C_7$  烷氧基; 被一个或多个独立选自卤素和碳环芳基的取代基取代的  $C_1$ - $C_7$  烷氧基;  $C_1$ - $C_3$  烷基羰氧基; 碳环芳氧基;  $C_1$ - $C_3$  烷氧基取代的碳环芳氧基;  $C_1$ - $C_3$  烷氧基羰基; 单-或二- $C_1$ - $C_3$  烷基氨基羰基; 碳环芳基取代的单-或二- $C_1$ - $C_3$  烷基氨基羰基; 单-或二-碳环芳基氨基羰基;  $C_1$ - $C_3$  烷基取代的单-或二-碳环芳基氨基羰基; 氨基; 单-或二- $C_1$ - $C_3$  烷基氨基;  $C_1$ - $C_3$  炔基羰基氨基; 碳环芳基取代的  $C_1$ - $C_3$  炔基羰基氨基;

25

- 碳环芳基磺酰基氨基;  $C_1$ - $C_3$  烷基取代的碳环芳基磺酰基氨基; (碳环芳基) $NHC(O)NH$ ;  $C_1$ - $C_3$  烷氧基取代的(碳环芳基) $NHC(O)NH$ ; 卤化  $C_1$ - $C_3$  烷氧基取代的(碳环芳基) $NHC(O)NH$ ;  $C_1$ - $C_3$  烷硫基; 卤化  $C_1$ - $C_3$  烷硫基; 碳环芳硫基; 氨基取代的碳环芳硫基;  $C_1$ - $C_3$  烷基磺酰基; 单-或二- $C_1$ - $C_3$  烷基氨基磺酰基; 碳环芳基; 被一个或多个独立选自  $C_1$ - $C_7$  烷基和卤化  $C_1$ - $C_7$  烷基的取代基取代的碳环芳基; 杂环基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基:  
 $C_1$ - $C_3$  烷基、碳环芳基和卤化碳环芳基;
- 5 (vi) 杂环基; 或被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基:
- 卤素; 硝基;  $C_1$ - $C_4$  烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基:
- 10 卤素; 氧代;  $C_1$ - $C_3$  烷硫基; 碳环芳基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷硫基; 卤化碳环芳基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷硫基; 碳环芳基; 卤化碳环芳基; 杂环基;
- 15  $C_1$ - $C_3$  烷氧基; 碳环芳氧基; 被一个或多个独立选自卤素和  $C_1$ - $C_3$  烷基的取代基取代的碳环芳氧基;  $C_1$ - $C_3$  烷硫基;  $C_1$ - $C_3$  烯硫基; 碳环芳硫基;  $C_1$ - $C_3$  烷基磺酰基; 碳环芳基磺酰基; 卤化碳环芳基磺酰基;  $C_1$ - $C_4$  烷基取代的碳环芳基磺酰基;
- 20 碳环芳基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基: 卤素、硝基、 $C_1$ - $C_3$  烷基和  $C_1$ - $C_3$  烷氧基; 杂环基; 被一个或多个独立选自  $C_1$ - $C_3$  烷基和卤化  $C_1$ - $C_3$  烷基的取代基取代的杂环基;
- 25 Y 为  $-C(O)-$ ;
- 其中碳环芳基为苯基、萘基、蒽基或联苯基;
- 碳环基为 10,11-二氢-5-氧代-二苯并[a,d]环庚基、1-氧代-茚满基、9H-芴基、9-氧代-芴基、茈基、蒽醌基、C-芴-9-叉、茚满基、茚基、

1,2,3,4-四氢-萘基或二环[2.2.1]庚烯基;

杂环基为 1,2,3-噻二唑基、1,2,3-三唑基、1,2-二氢-3-氧代-吡唑基、1,3-二氧代-异吡唑基、1H-吡唑基、1H-吡咯基、1-氧代-3H-异苯并呋喃基、2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英基、2,3-二氢-苯并呋喃基、2,4-二氢-3-氧代-吡唑基、2H-苯并吡喃基、2-氧代-苯并吡喃基、2-氧代-吡咯烷基、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂庚因基、4-氧代-1,5,6,7-四氢-吡唑基、4-氧代-3,4-二氢-2,3-二氮杂萘基、4-氧代-苯并吡喃基、9,10,10-三氧代-噻吨基、9H-咕吨基、氮杂环丁烷基、苯并咪唑基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基、苯并[2,1,3]噻二唑基、苯并[b]噻吩基、肉碱基、呋喃基、咪唑基、异噻唑基、吗啉代、(2-或 3-)吗啉基、噻唑基、噻茂烷基、哌啶基、pyridyl、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、喹啉基、喹喔啉基、噻唑烷基、噻唑基、噻吩基、硫杂茂烷基、四氢-噻吩基、苯并呋喃基或苯并噻唑基;

卤素为氟、氯、溴或碘。

3. 权利要求 2 的化合物或其盐, 其中

$R_1$  为

(i)  $C_1$ - $C_{10}$  烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_{10}$  烷基:

氧代; 二丙基氨基羰基; 碳环芳基取代的甲氧基; 甲基羰氧基; 碳环芳氧基; 卤化碳环芳氧基; 硝基取代的碳环芳氧基; 甲基取代的杂环基氧基; 取代的杂环基-亚乙基氨基氧基; 叔丁氧基羰基氨基; 碳环芳基羰基氨基;  $C_1$ - $C_2$  烷硫基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_2$  烷硫基: 卤化碳环芳基、甲氧基取代的碳环芳基; 碳环芳硫基; 硝基取代的杂环基硫基; 甲基取代的杂环基硫基;  $C_5$ - $C_6$  环烷基;  $C_5$ - $C_6$  环烯基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环基: 卤素、甲基、甲氧基和被甲基亚硫酰基取代的碳环芳基取代的乙烯基; 碳环芳基; 被一个或多个独立选自以下

的取代基取代的碳环芳基:

5 卤素; 羟基; 硝基;  $C_1-C_4$  烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1-C_4$  烷基: 氧代、碳环芳基和杂环基;  $C_1-C_4$  烷氧基; 卤化  $C_1-C_4$  烷氧基; 碳环芳基取代的  $C_1-C_4$  烷氧基; 碳环芳氧基; 卤化单碳环芳基氨基羰基; 碳环芳基; 杂环基;

杂环基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基:

10  $C_1-C_2$  烷基; 碳环芳基取代的  $C_1-C_2$ ; 甲氧基; 碳环芳基取代的甲氧基; 碳环芳基; 卤化碳环芳基;

(ii)被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_2-C_3$  烯基:

碳环芳基; 卤化碳环芳基; 硝基取代的碳环芳基;

(iii) $C_3-C_6$  环烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_3-C_6$  环烷基:

15 氧代取代的甲基; 碳环芳基取代的甲基; 碳环芳基;

(iv)碳环基;

(v)碳环芳基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基:

20 卤素; 羟基; 氟基; 硝基;  $C_1-C_9$  烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1-C_9$  烷基:

卤素; 氧代; 碳环芳基; 甲基取代的碳环芳基; 碳环芳氧基;

25  $C_1-C_7$  烷氧基; 卤化  $C_1-C_7$  烷氧基; 碳环芳基取代的  $C_1-C_7$  烷氧基; 甲基羰氧基; 碳环芳氧基; 甲氧基取代的碳环芳氧基; 氨基; 二甲基氨基; 碳环芳基取代的炔丙基羰基氨基; 甲基取代的碳环芳基磺酰基氨基; 卤化甲氧基取代的(碳环芳基) $NHC(O)NH$ ; 卤化甲硫基; 氟基取代的碳环芳硫基; 二丙基氨基磺酰基; 碳环芳基取代的单-或二-乙基氨基羰基;

碳环芳基；甲基取代的杂环基；卤化碳环芳基取代的杂环基；  
(vi)杂环基；或被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基：

5 卤素；硝基； $C_1$ - $C_4$ 烷基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_4$ 烷基：

卤素；卤化碳环芳基取代的甲硫基；碳环芳基；卤化碳环芳基；杂环基；

10 甲氧基；碳环芳氧基；甲基取代的碳环芳氧基； $C_1$ - $C_3$ 烷硫基；丙烯硫基；碳环芳硫基； $C_1$ - $C_3$ 烷基磺酰基； $C_1$ - $C_4$ 烷基取代的碳环芳基磺酰基；碳环芳基；卤化碳环芳基；甲基取代的碳环芳基；硝基取代的碳环芳基；杂环基；

$R_2$  为甲基氨基或二甲基氨基；

L 为式 Va、VIIIa 或 IXa 的基团；

其中  $R_4$  和  $R_5$  独立选自 H 或  $C_1$ - $C_3$ 烷基；

15 其中碳环芳基为苯基、萘基、蒽基或联苯基；

碳环基为 1-氧代-茛满基、9-氧代-茛基、茛基、蒽醌基、C-茛-9-叉、1,2,3,4-四氢-萘基或二环[2.2.1]庚烯基；

20 杂环基为 1,2,3-噻二唑基、1,2,3-三唑基、1,2-二氢-3-氧代-吡唑基、1,3-二氧代-异吲哚基、1H-吲哚基、1H-吡咯基、1-氧代-3H-异苯并呋喃基、2,3-二氢苯并[1,4]二噁英基、2,4-二氢-3-氧代-吡唑基、2H-苯并吡喃基、2-氧代-苯并吡喃基、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂庚因基、4-氧代-3,4-二氢-2,3-二氮杂萘基、4-氧代-苯并吡喃基、9,10,10-三氧代-噻吨基、9H-咕吨基、氮杂环丁烷基、苯并咪唑基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基、苯并[2,1,3]噻二唑基、苯并[b]噻吩基、呋喃基、咪唑基、异噻唑基、吗啉代、(2-或 3-)吗啉基、噻茂烷基、哌啶基、piridyl、吡唑基、吡啶基、喹啉基、喹喔啉基、噻唑烷基、噻唑基、噻吩基、硫杂茂烷基、2,3-二氢-1-氧代-异吲哚基、2,3-二氢-苯并呋喃基、2-氧代-吡咯烷基、4-氧代-1,5,6,7-四氢-吲哚基、肉啉基、嘧啶基、吡咯烷

25

基、四氢-噻吩基、苯并呋喃基或苯并噻唑基；

卤素为氟、氯、溴或碘。

4. 权利要求3的化合物或其盐，其中

$R_1$  为

5 (i) 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_{10}$  烷基：

氧代；二丙基氨基羰基；碳环芳基取代的甲氧基；甲基羰氧基；碳环芳氧基；卤化碳环芳氧基；硝基取代的碳环芳氧基；甲基取代的杂环基氧基；取代的杂环基-亚乙基氨基氧基；叔丁氧基羰基氨基；碳环芳基羰基氨基； $C_1$ - $C_2$  烷基硫基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_2$  烷基硫基：卤化碳环芳基、甲氧基取代的碳环芳基；碳环芳硫基；硝基取代的杂环基硫基；甲基取代的杂环基硫基； $C_3$ - $C_6$  环烯基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环基：

15 卤素；甲基；甲氧基；被甲基亚硫酰基取代的碳环芳基取代的乙烯基；

被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基：

卤素；羟基；硝基； $C_1$ - $C_4$  烷基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基：氧代、碳环芳基和杂环基； $C_1$ - $C_4$  烷氧基；卤化  $C_1$ - $C_4$  烷氧基；碳环芳基取代的  $C_1$ - $C_4$  烷氧基；碳环芳氧基；卤化单碳环芳基氨基羰基；碳环芳基；杂环基；

20

被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基：

$C_1$ - $C_2$  烷基；碳环芳基取代的  $C_1$ - $C_2$ ；甲氧基；碳环芳基取代的甲氧基；碳环芳基；卤化碳环芳基；

25

(ii) 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_2$ - $C_3$  烯基：

碳环芳基；卤化碳环芳基；硝基取代的碳环芳基；

(iii) 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_3$ - $C_6$  环烷基：

氧代取代的甲基；碳环芳基取代的甲基；碳环芳基；



(iv)碳环基;

(v)被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基:

卤素; 羟基; 氰基; 硝基;  $C_1-C_9$  烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1-C_9$  烷基:

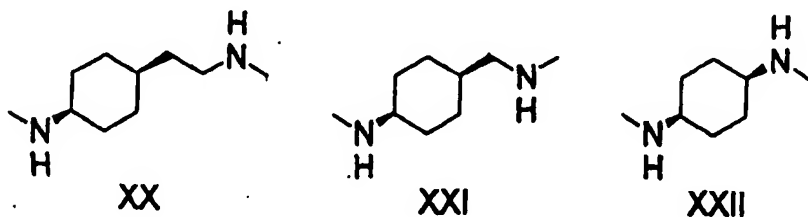
5 卤素; 氧代; 碳环芳基; 甲基取代的碳环芳基; 碳环芳氧基;

$C_1-C_7$  烷氧基; 卤化  $C_1-C_7$  烷氧基; 碳环芳基取代的  $C_1-C_7$  烷氧基; 甲基羰氧基; 碳环芳氧基; 甲氧基取代的碳环芳氧基; 氨基; 二甲基氨基; 碳环芳基取代的炔丙基羰基氨基; 甲基取代的碳环芳基磺酰基氨基; 卤化甲氧基取代的(碳环芳基)NHC(O)NH; 卤化甲硫基; 氰基取代的碳环芳硫基; 二丙基氨基磺酰基; 碳环芳基取代的单-或二-乙基氨基羰基; 碳环芳基; 甲基取代的杂环基; 卤化碳环芳基取代的杂环基;

(vi)或被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基:

15 卤素; 硝基;  $C_1-C_4$  烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1-C_4$  烷基: 卤素、卤化碳环芳基取代的甲硫基、碳环芳基、卤化碳环芳基和杂环基; 甲氧基; 碳环芳氧基; 甲基取代的碳环芳氧基;  $C_1-C_3$  烷硫基; 丙烯硫基; 碳环芳硫基;  $C_1-C_3$  烷基磺酰基; 碳环芳基磺酰基;  $C_1-C_4$  烷基取代的碳环芳基磺酰基; 碳环芳基; 卤化碳环芳基; 甲基取代的碳环芳基; 硝基取代的碳环芳基; 杂环基;

L 选自式 XX-XXII 的基团;



其中碳环芳基为苯基、萘基或联苯基;

25 碳环基为 1-氧代-茚满基、9-氧代-茚基、茚基、蒽醌基、C-茚-9-

又、1,2,3,4-四氢-萘基或二环[2.2.1]庚烯基;

杂环基为 1,2,3-噻二唑基、1,2,3-三唑基、1,2-二氢-3-氧代-吡唑基、1H-吡啶基、1H-吡咯基、2,4-二氢-3-氧代-吡唑基、2H-苯并吡喃基、4-氧代-苯并吡喃基、氮杂环丁烷基、苯并[b]噻吩基、呋喃基、  
5 异噁唑基、(2-或 3-)吗啉基、哌啶基、pyridyl、吡唑基、吡啶基、喹啉基、噻唑烷基、噻唑基、噻吩基、硫杂茂烷基、2,3-二氢-1-氧代-异吡啶基、2,3-二氢-苯并呋喃基、2-氧代-苯并吡喃基、2-氧代-吡咯烷基、4-氧代-1,5,6,7-四氢吡啶基、9H-咕吨基、肉碱基、咪唑基、吗啉代、嘧啶基、吡咯烷基、四氢噻吩基、苯并呋喃基或苯并噻唑基;

10 卤素为氟、氯、溴或碘。

5. 权利要求 4 的化合物或其盐, 其中

R<sup>1</sup> 为

(i) 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基:

15 氧代; 二丙基氨基羰基; 碳环芳基取代的甲氧基; 甲基羰氧基; 碳环芳氧基; 卤化碳环芳氧基; 硝基取代的碳环芳氧基; 甲基取代的杂环基氧基; 取代的杂环基-亚乙基氨基氧基; 叔丁氧基羰基氨基; 碳环芳基羰基氨基; C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 烷硫基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 烷硫基: 卤化碳环芳基、甲氧基取代的碳环芳基; 碳环芳硫基; 硝基取代的杂环基硫基; 甲基取代的杂环基硫基; 环己烯基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环基:

20 卤素; 甲基; 甲氧基; 被甲基亚硫酰基取代的碳环芳基取代的乙烯基;

被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基:

25 卤素; 羟基; 硝基; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基: 氧代、碳环芳基和杂环基; C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 烷氧基; 卤化 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 烷氧基; 碳环芳基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 烷氧基; 碳环芳氧基; 卤化单碳环芳基氨基

- 羰基；碳环芳基；杂环基；  
 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基：  
 $C_1$ - $C_2$  烷基；碳环芳基取代的  $C_1$ - $C_2$ ；甲氧基；碳环芳基  
 取代的甲氧基；碳环芳基；卤化碳环芳基；
- 5 (ii)被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_2$ - $C_3$  烯基：  
 碳环芳基；卤化碳环芳基；硝基取代的碳环芳基；  
 (iii)被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_3$ - $C_6$  环烷基：  
 氧代取代的甲基；碳环芳基取代的甲基；碳环芳基；  
 (iv)碳环基；
- 10 (v)被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基：  
 卤素；羟基；氰基；硝基； $C_1$ - $C_4$  烷基；被一个或多个独立  
 选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_2$  烷基：  
 卤素；氧代；碳环芳基；甲基取代的碳环芳基；碳环芳  
 氧基；
- 15  $C_1$ - $C_2$  烷氧基；卤化  $C_1$ - $C_2$  烷氧基；碳环芳基取代的  $C_1$ - $C_2$  烷  
 氧基；甲基羰氧基；碳环芳氧基；甲氧基取代的碳环芳氧基；  
 氨基；二甲基氨基；碳环芳基取代的炔丙基羰基氨基；甲基  
 取代的碳环芳基磺酰基氨基；卤化甲氧基取代的(碳环芳  
 基)NHC(O)NH；卤化甲硫基；氰基取代的碳环芳硫基；二  
 20 丙基氨基磺酰基；碳环芳基取代的单-或二-乙基氨基羰基；  
 碳环芳基；甲基取代的杂环基；卤化碳环芳基取代的杂环基；  
 (vi)或被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基：  
 卤素；硝基； $C_1$ - $C_4$  烷基；被一个或多个独立选自以下的取  
 代基取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基：
- 25 卤素；卤化碳环芳基取代的甲硫基；碳环芳基；卤化碳  
 环芳基；杂环基；  
 甲氧基；碳环芳氧基；甲基取代的碳环芳氧基； $C_1$ - $C_3$  烷硫  
 基；丙烯硫基；碳环芳硫基； $C_1$ - $C_3$  烷基磺酰基；碳环芳基

磺酰基；甲基取代的碳环芳基磺酰基；碳环芳基；卤化碳环

芳基；甲基取代的碳环芳基；硝基取代的碳环芳基；杂环基；

其中碳环芳基为苯基、萘基或联苯基；

碳环基为 1-氧代-茛满基、茛基、9-氧代-茛基、1,2,3,4-四氢-萘

5 基或二环[2.2.1]庚烯基；

杂环基为 1H-吡啶基、2,4-二氢-3-氧代-吡啶基、咪唑基、吡唑

基、吡啶基、噻吩基、1,2,3-三唑基、1H-吡咯基、2,3-二氢-1-氧代-

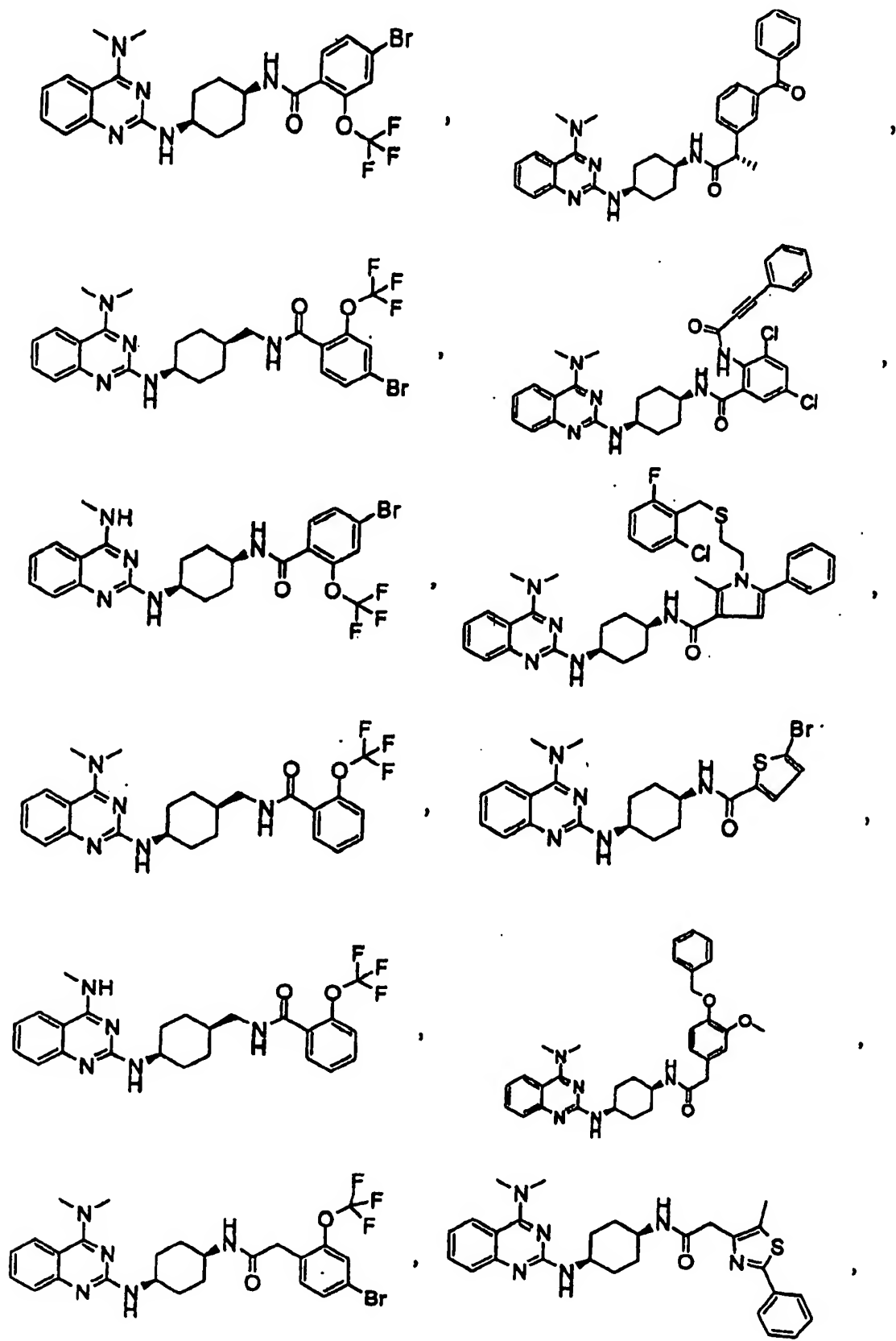
异吡啶基、2,3-二氢-苯并咪唑基、2H-苯并咪唑基、2-氧代-苯并咪唑

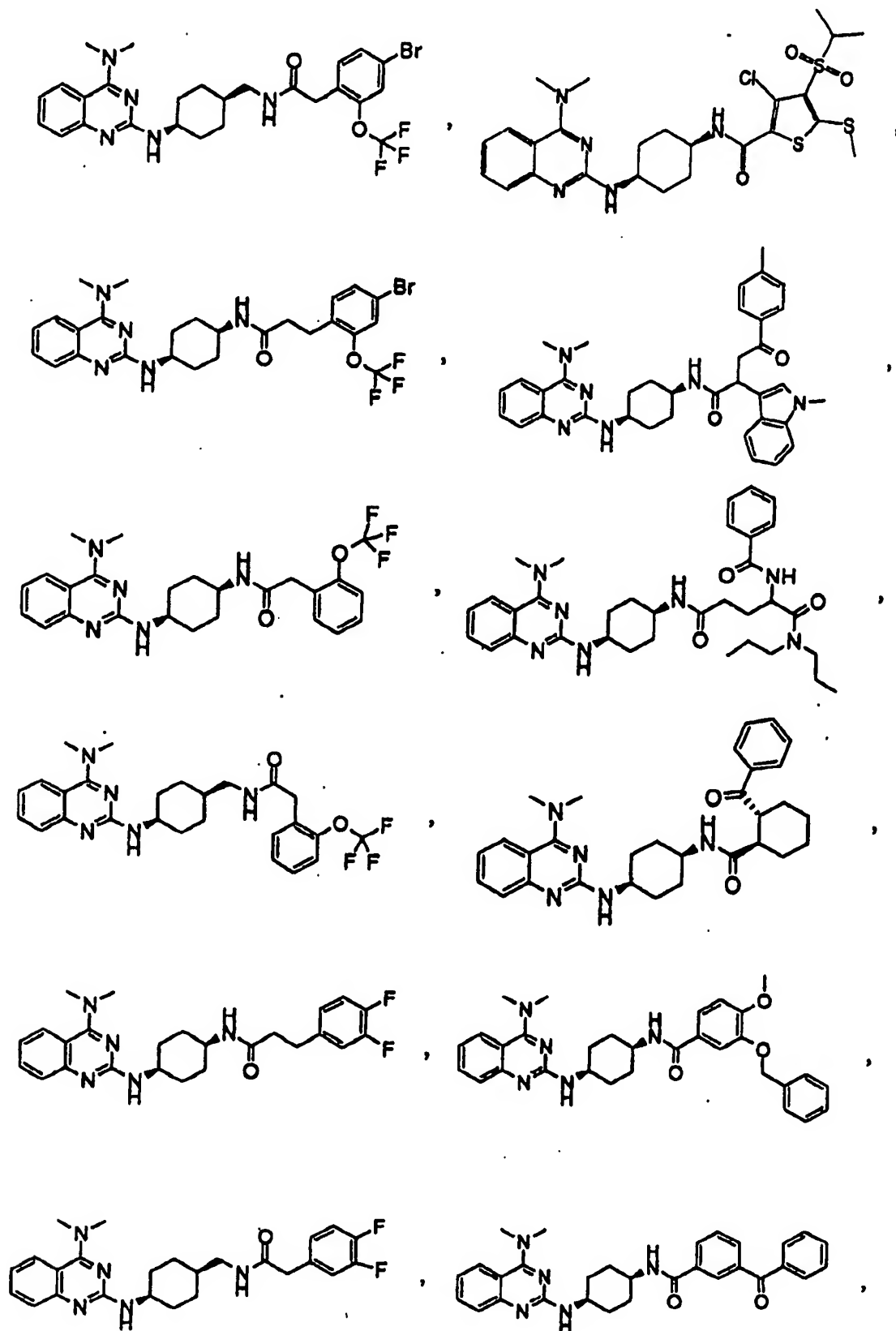
基、4-氧代-1,5,6,7-四氢-吡啶基、咪唑基、异噻唑基、吗啉代、(2-或

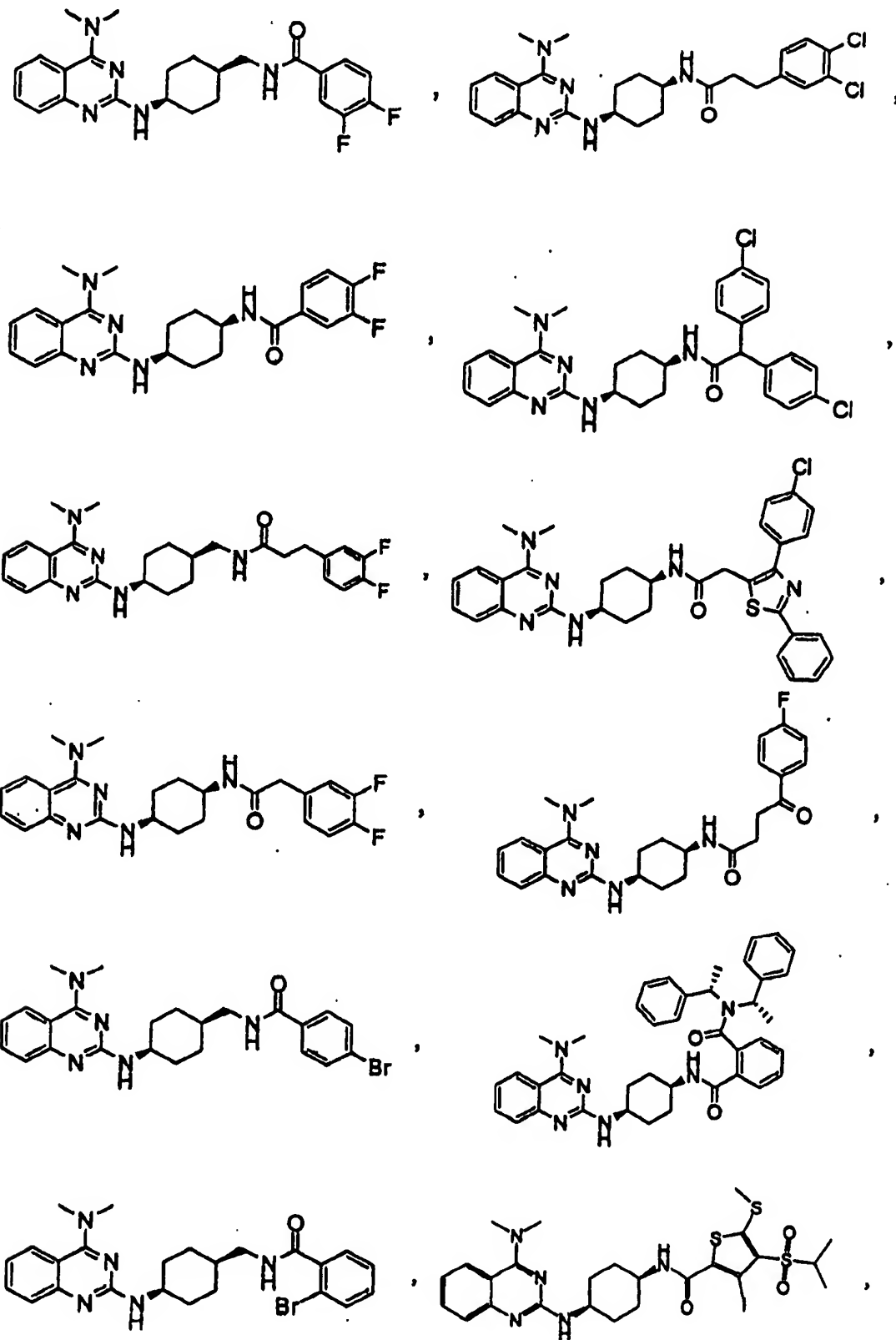
10 3-)吗啉基、吡唑基、嘧啶基、喹啉基、噻唑基、四氢噻吩基、苯并咪唑基或苯并噻唑基；

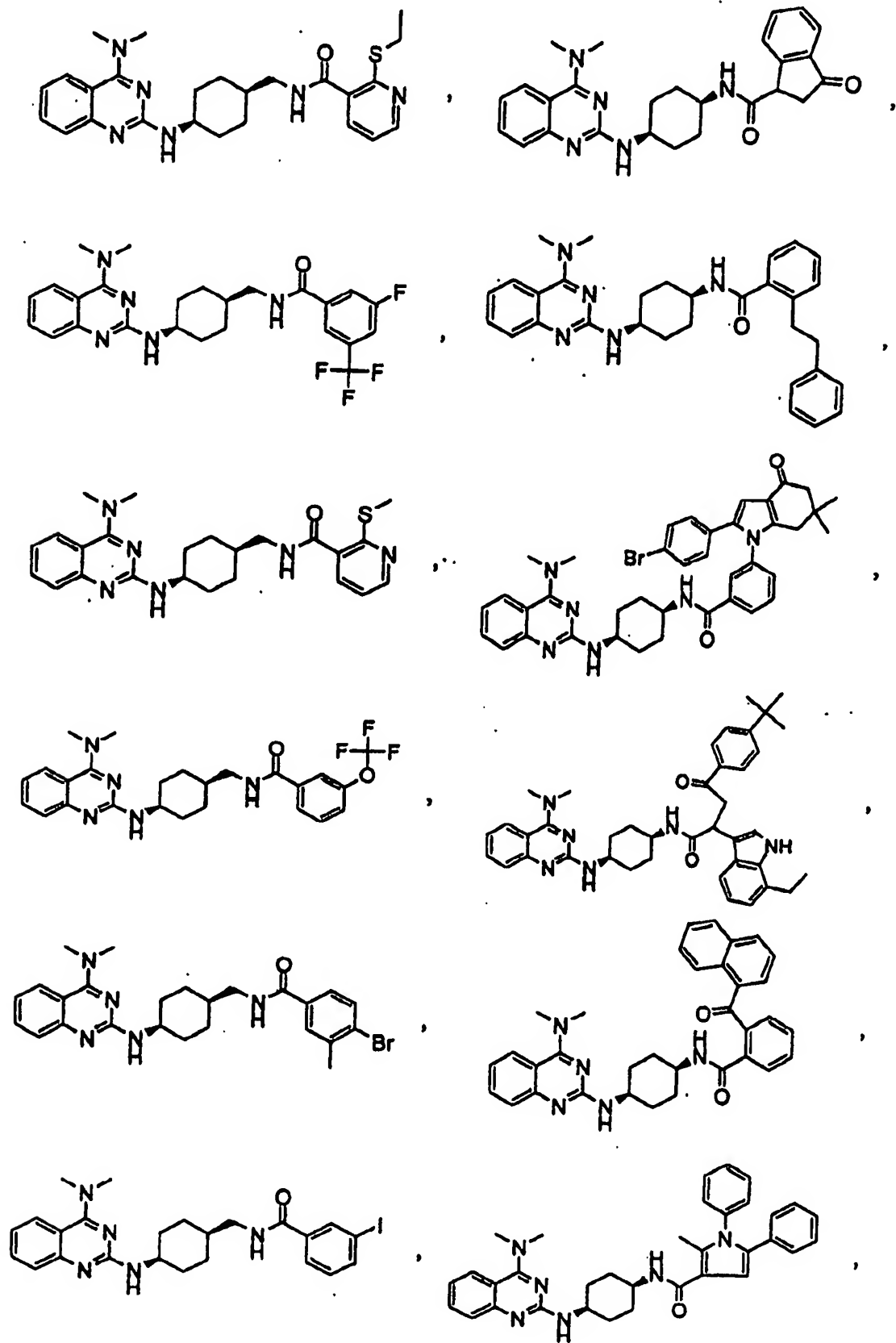
卤素为氟、氯、溴或碘。

6. 权利要求 5 的式 I 化合物，所述化合物选自以下的化合物或其可能存在的盐：

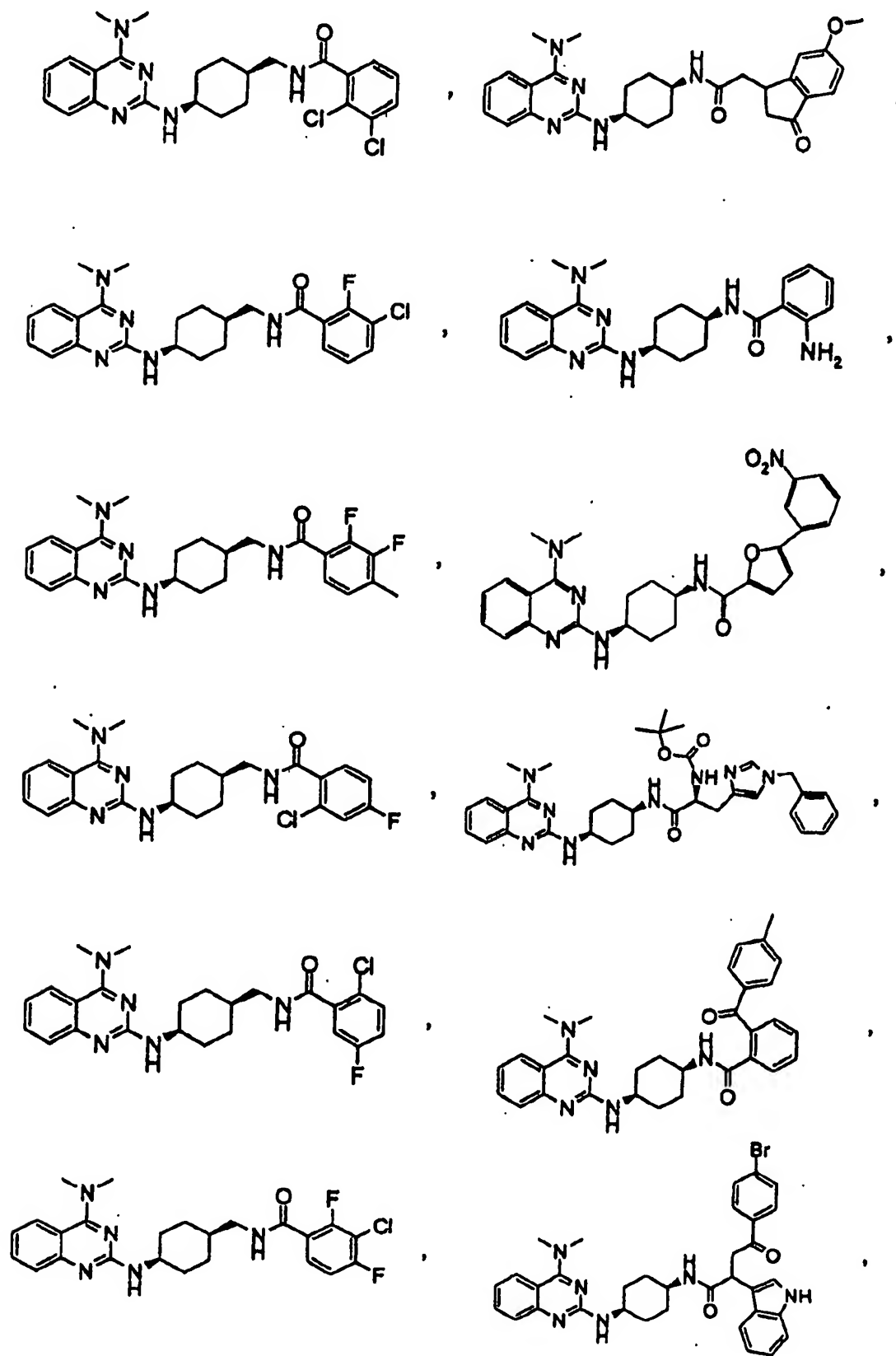


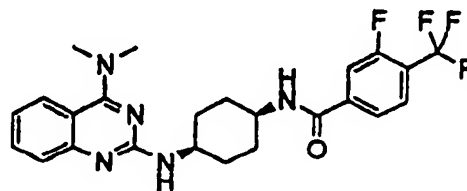
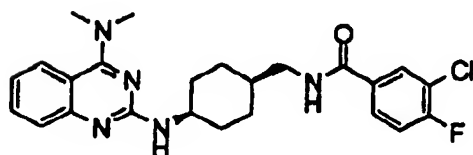
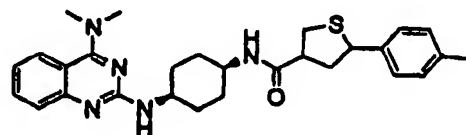
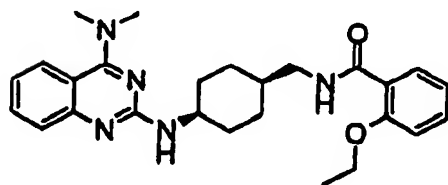
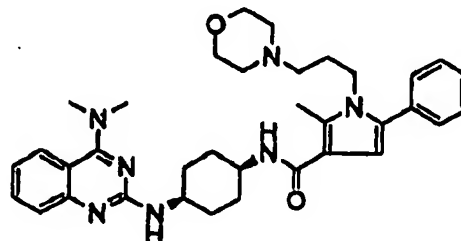
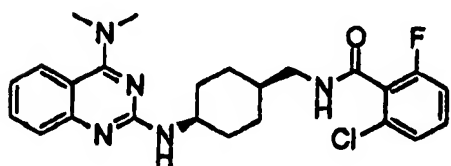
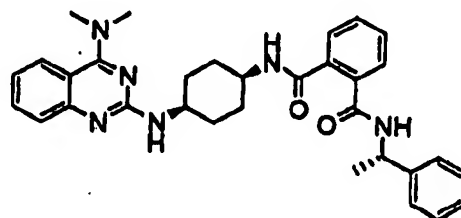
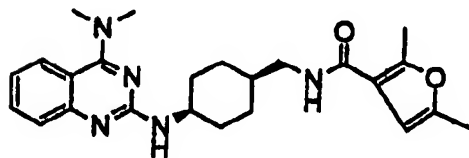
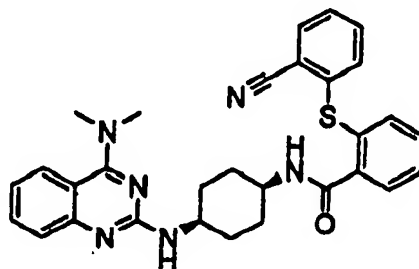
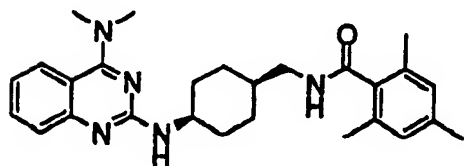
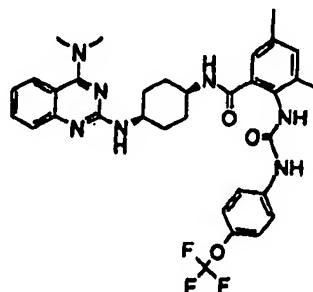
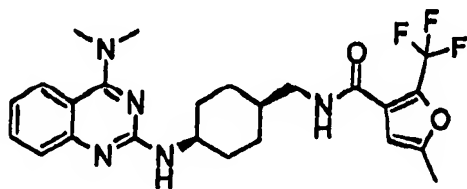


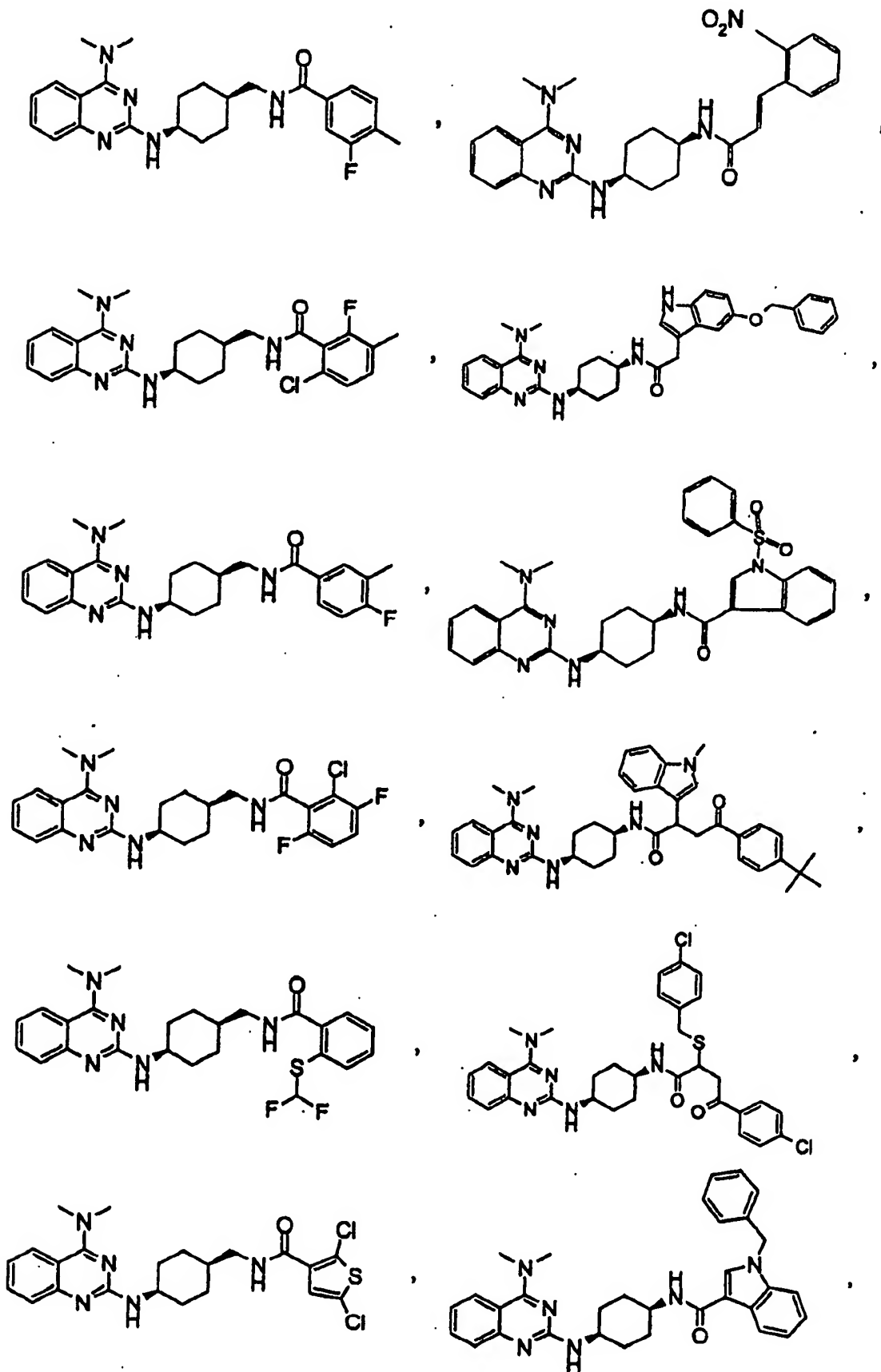


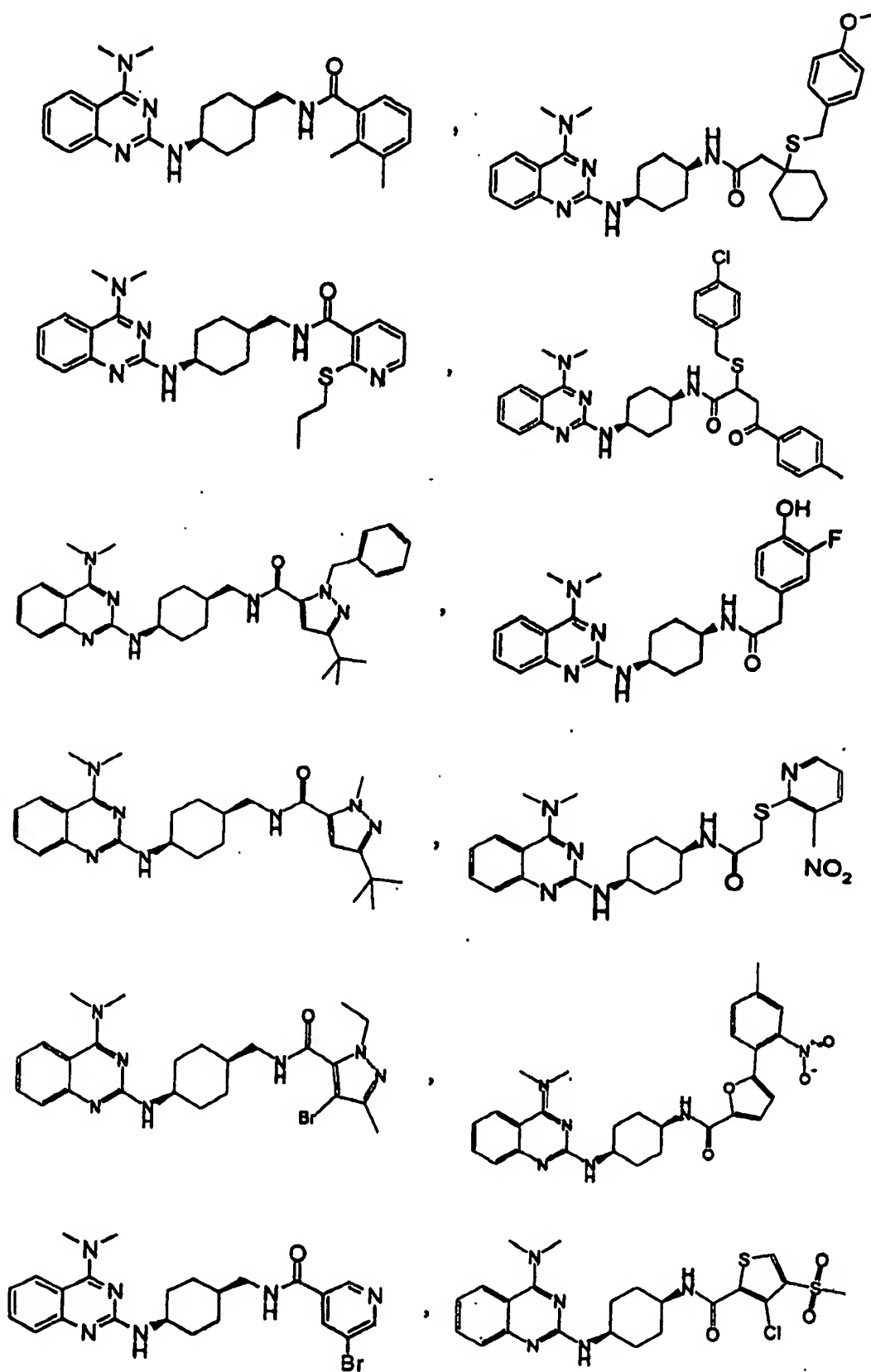


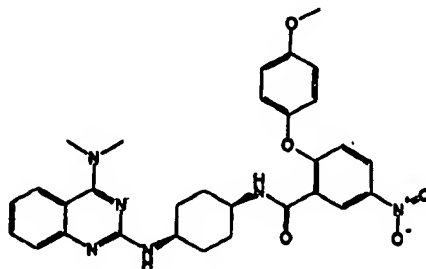
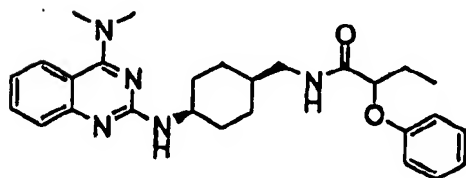
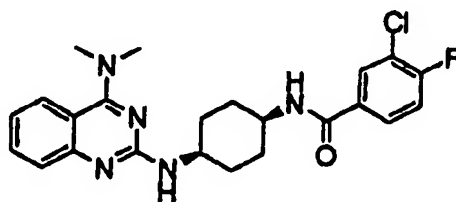
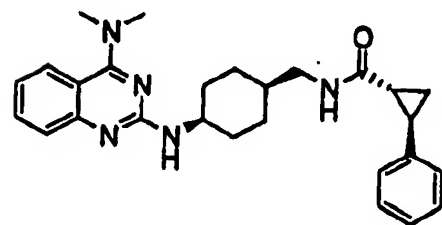
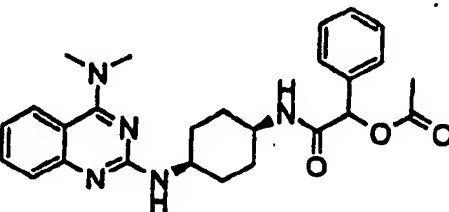
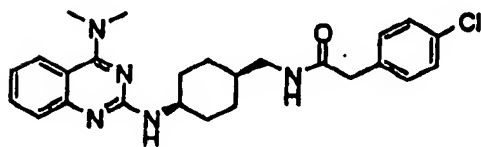
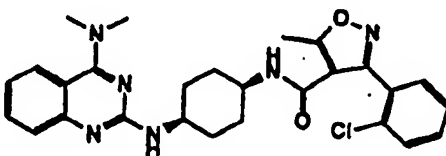
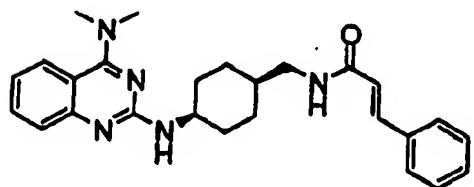
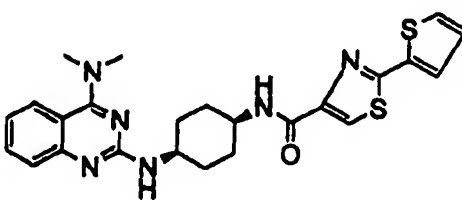
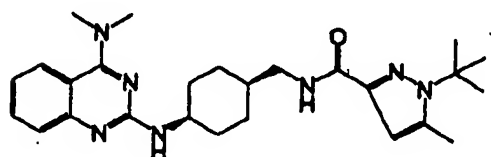
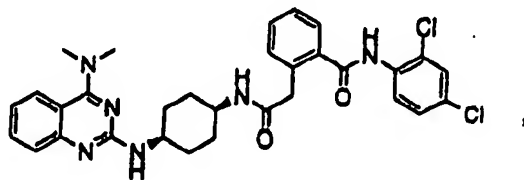
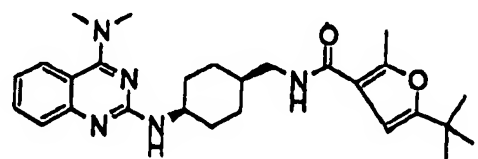


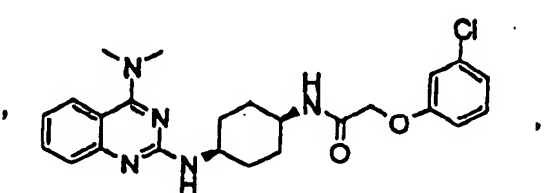
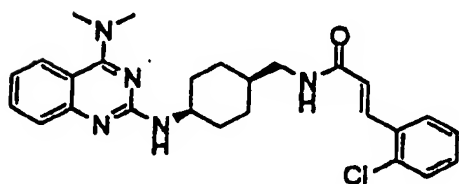
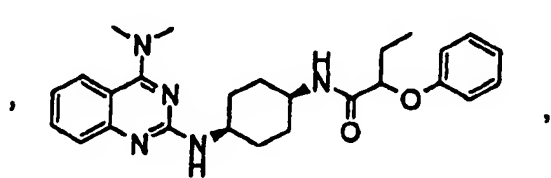
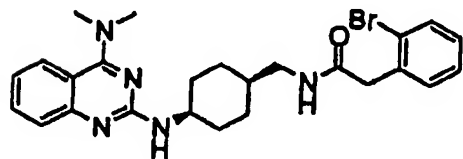
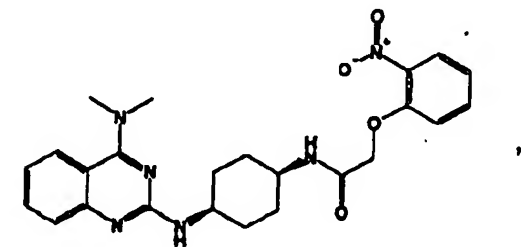
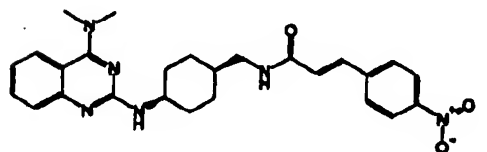
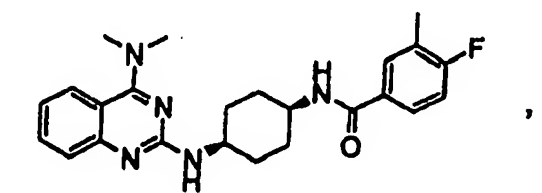
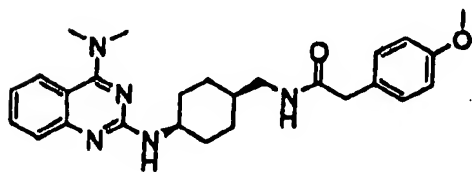
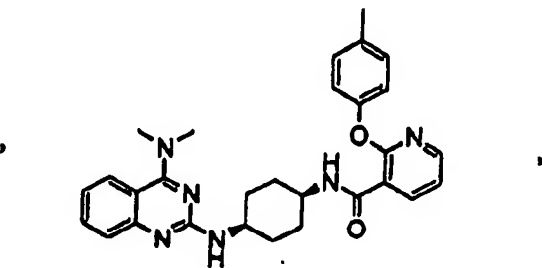
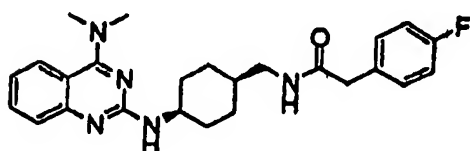
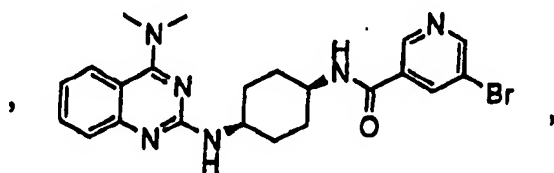
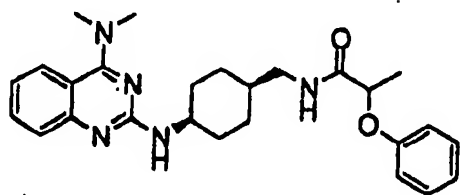


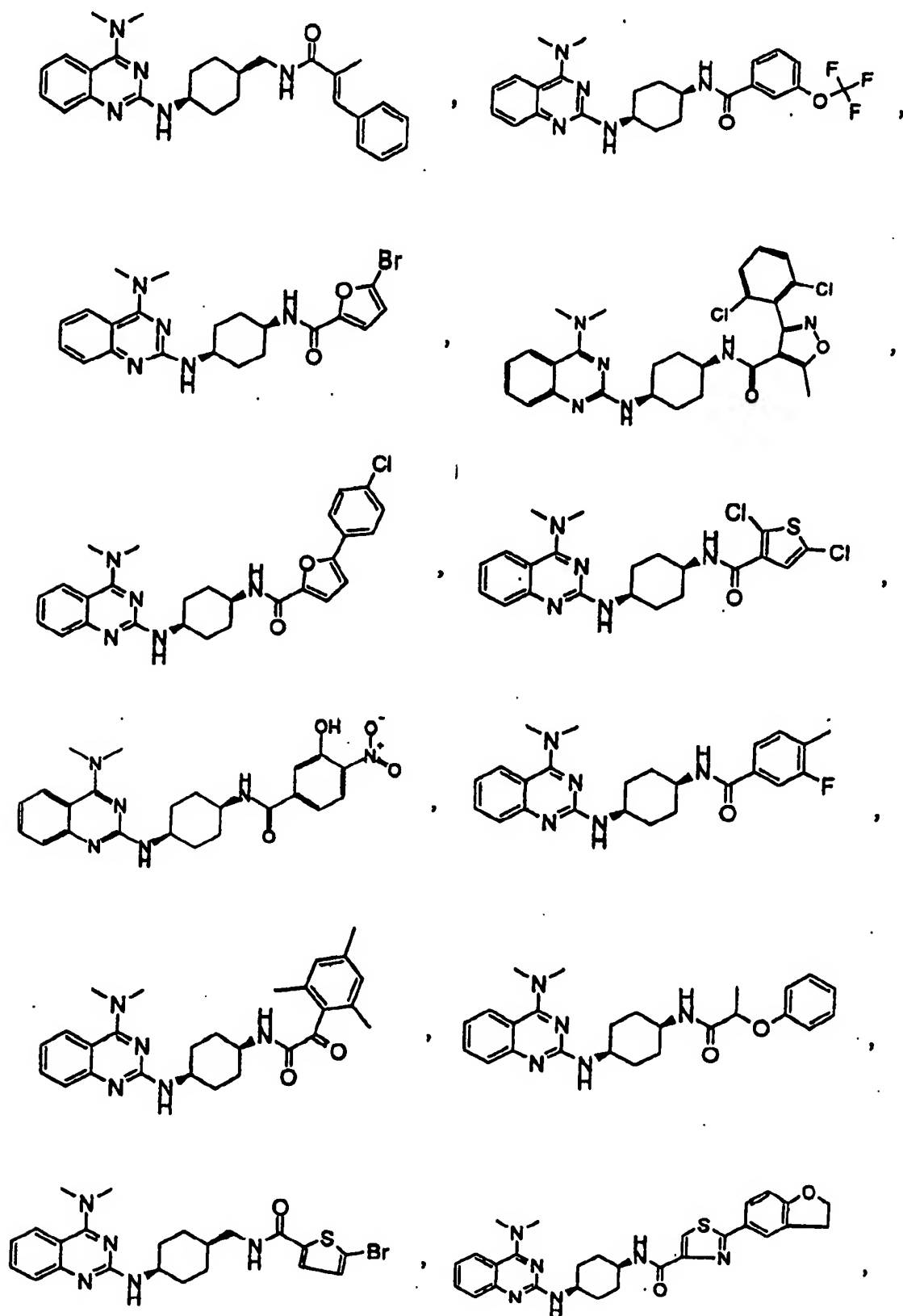


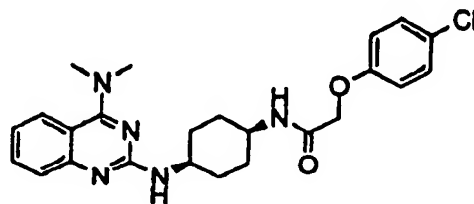
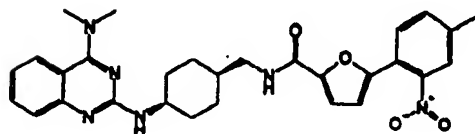
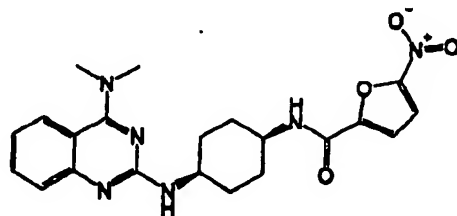
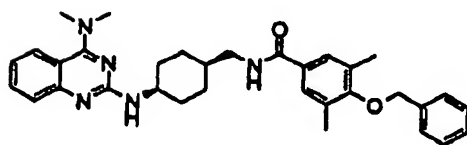
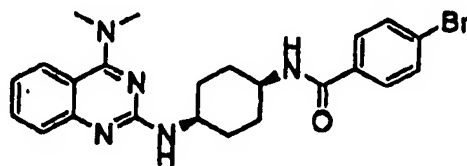
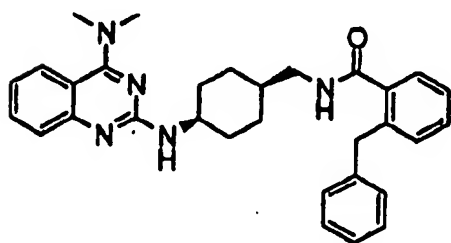
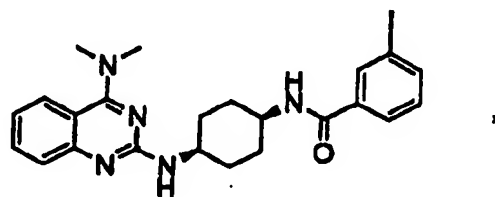
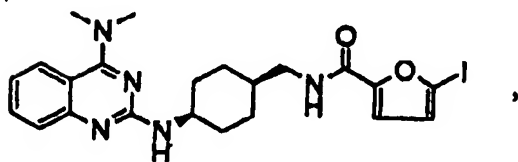
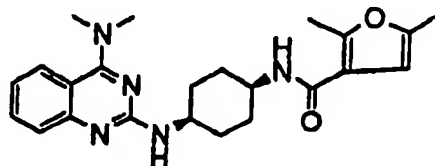
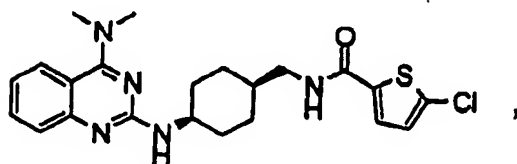
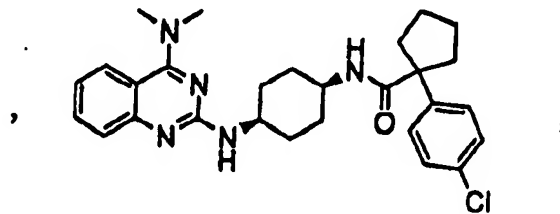
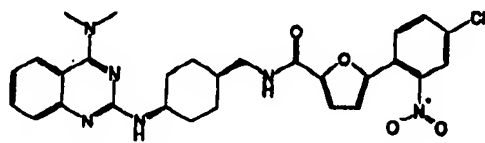




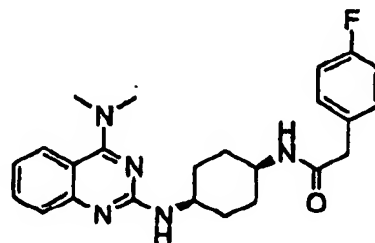
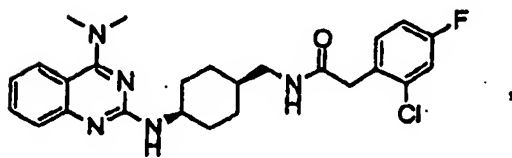
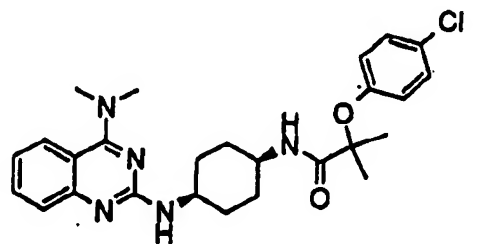
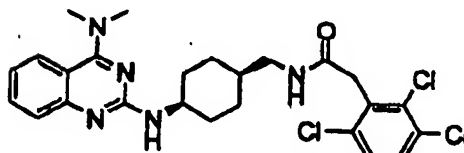
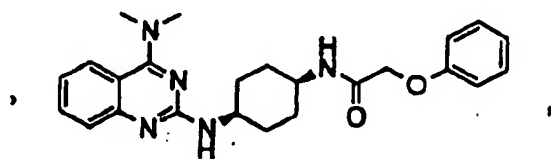
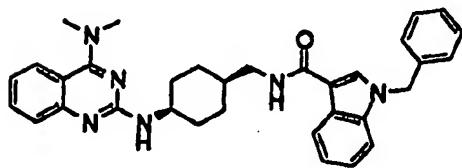
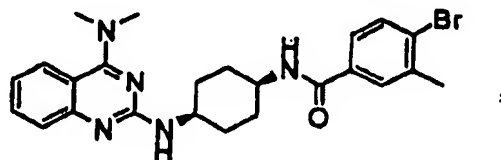
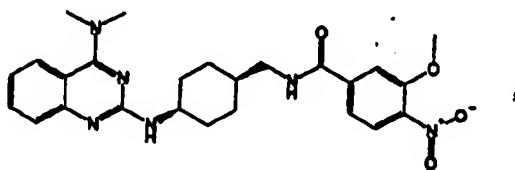
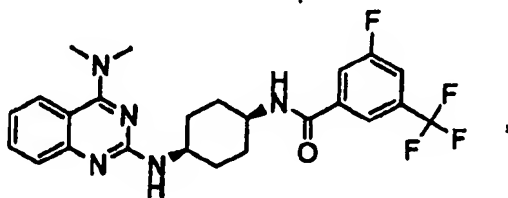
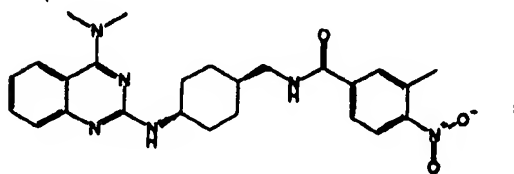
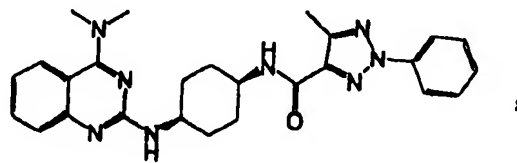
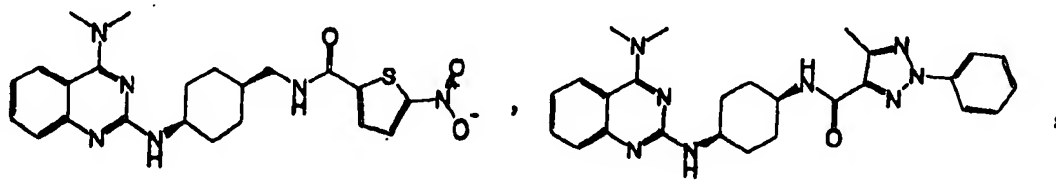


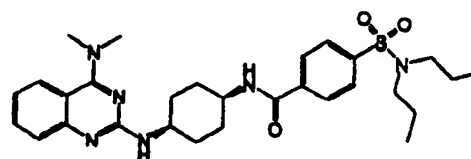
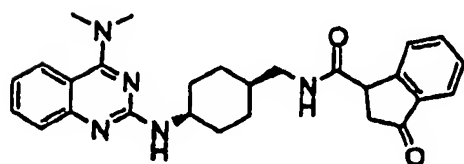
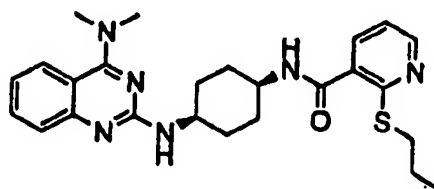
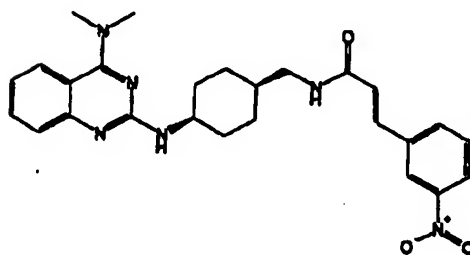
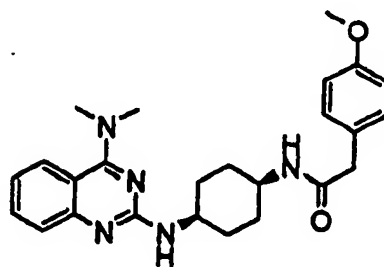
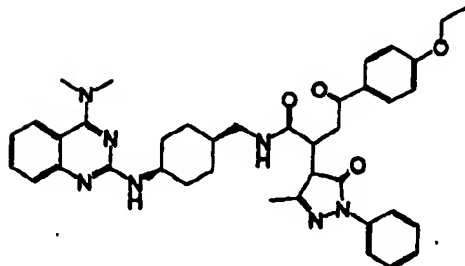
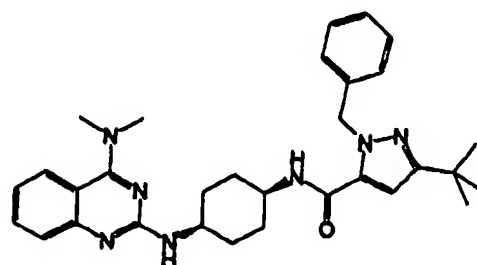
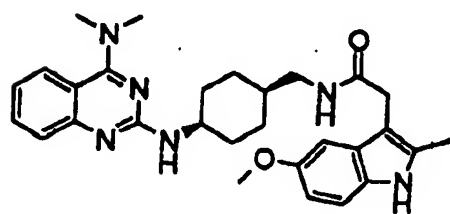
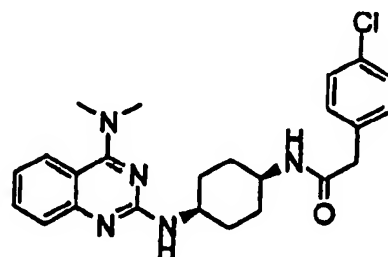
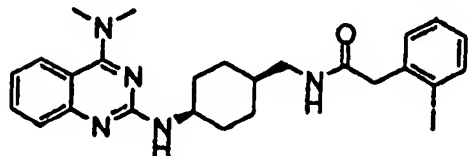
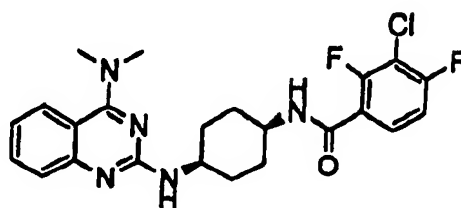
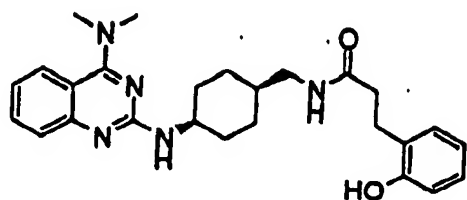


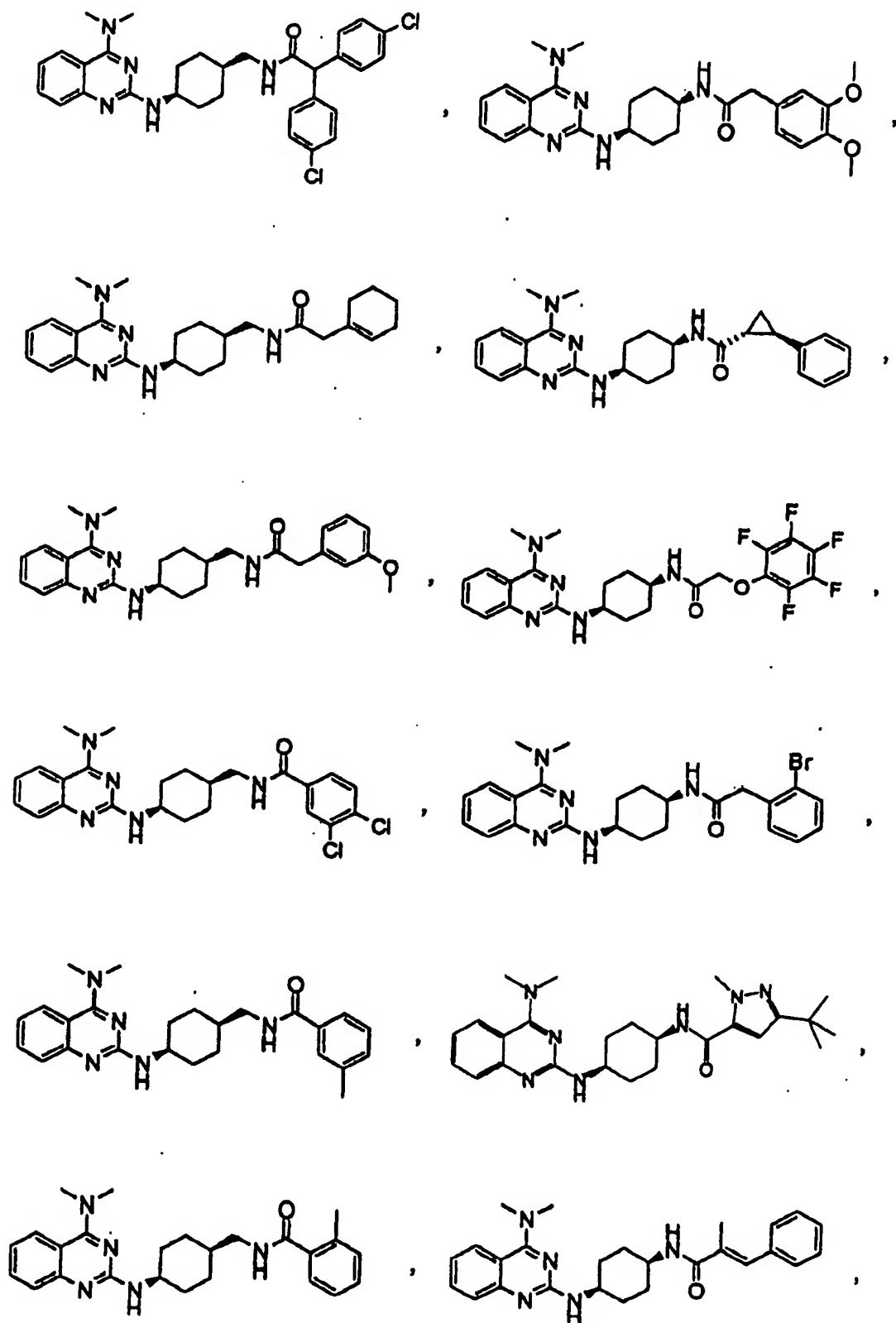


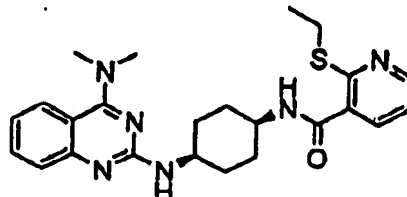
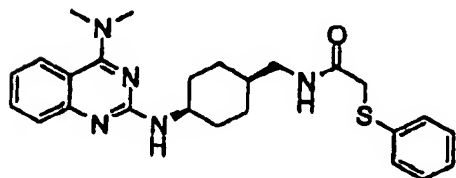
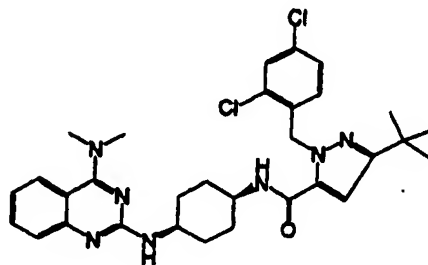
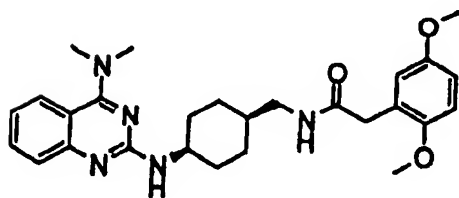
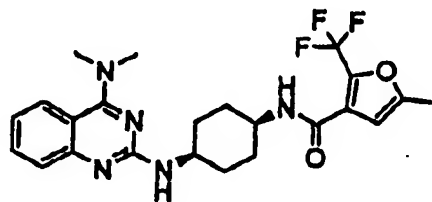
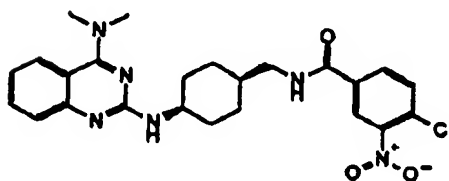
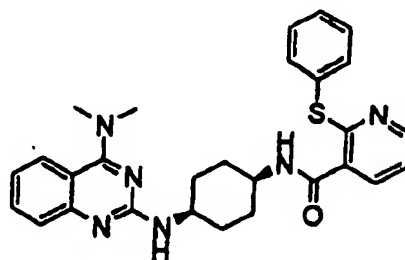
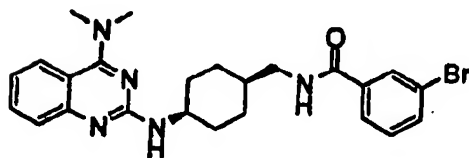
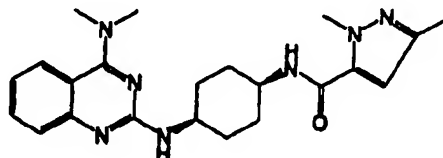
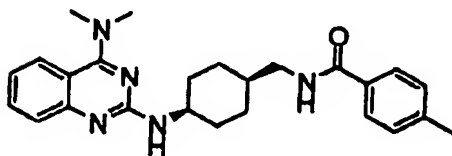
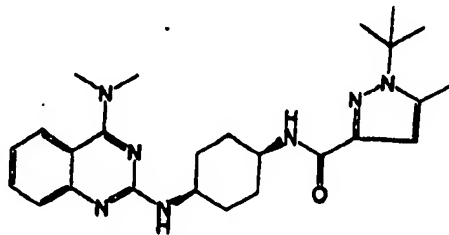
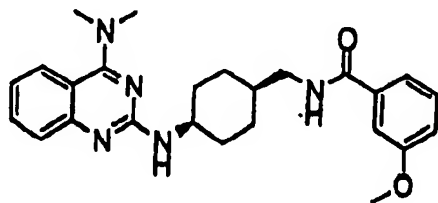


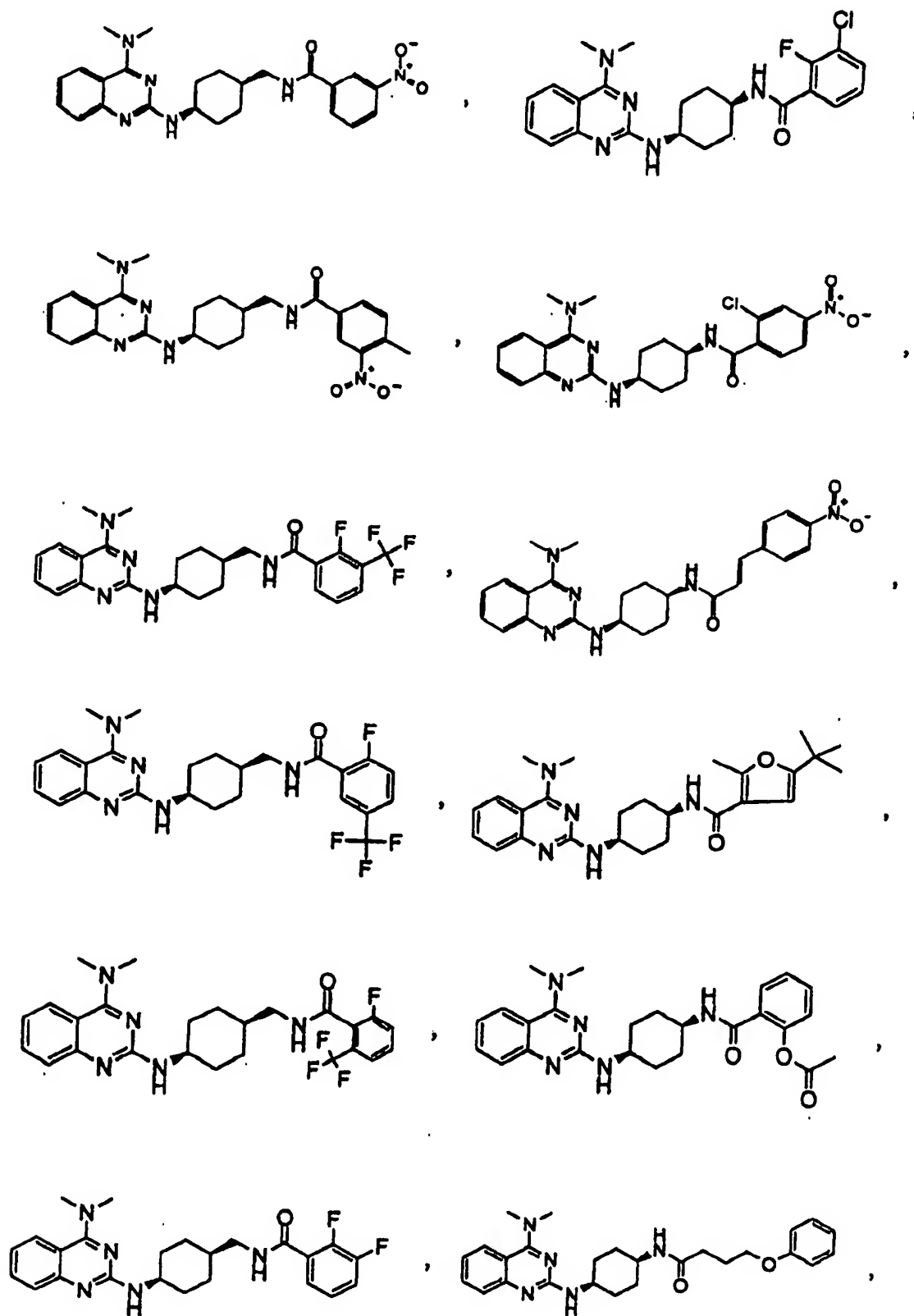


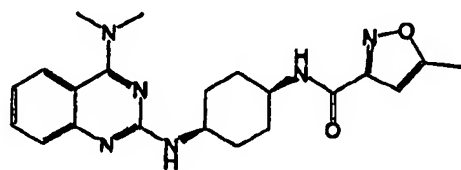
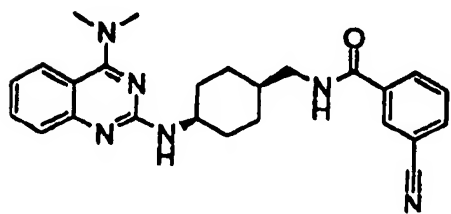
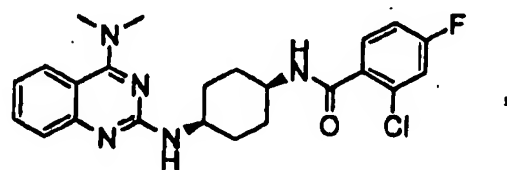
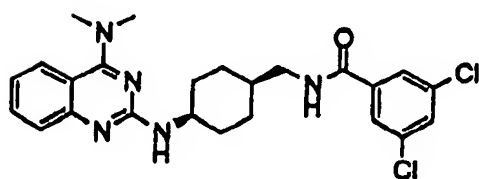
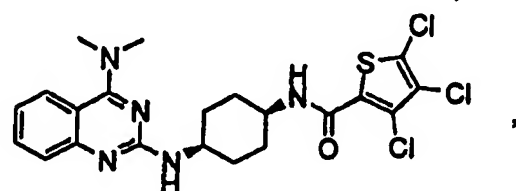
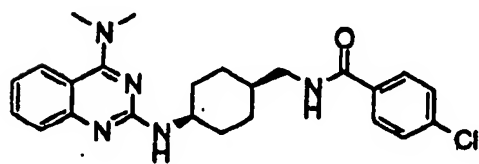
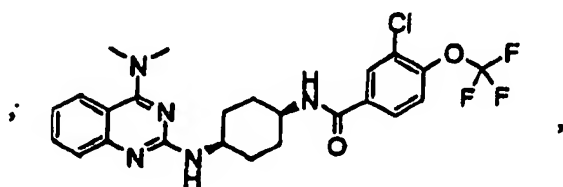
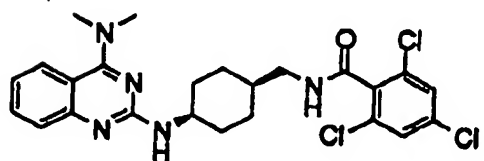
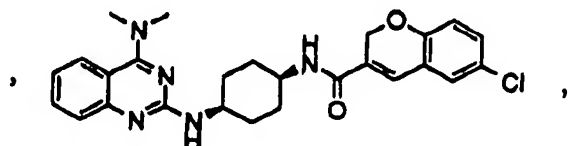
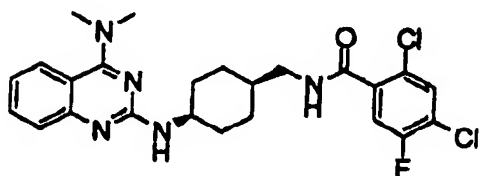
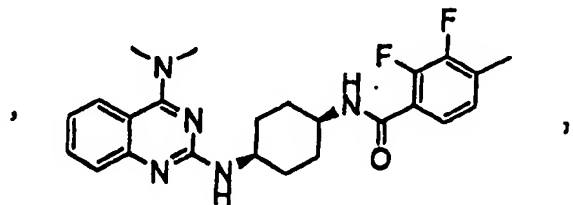
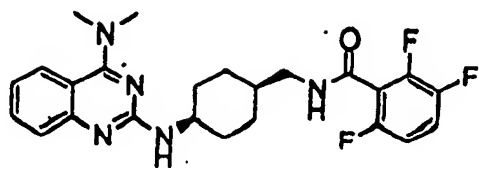


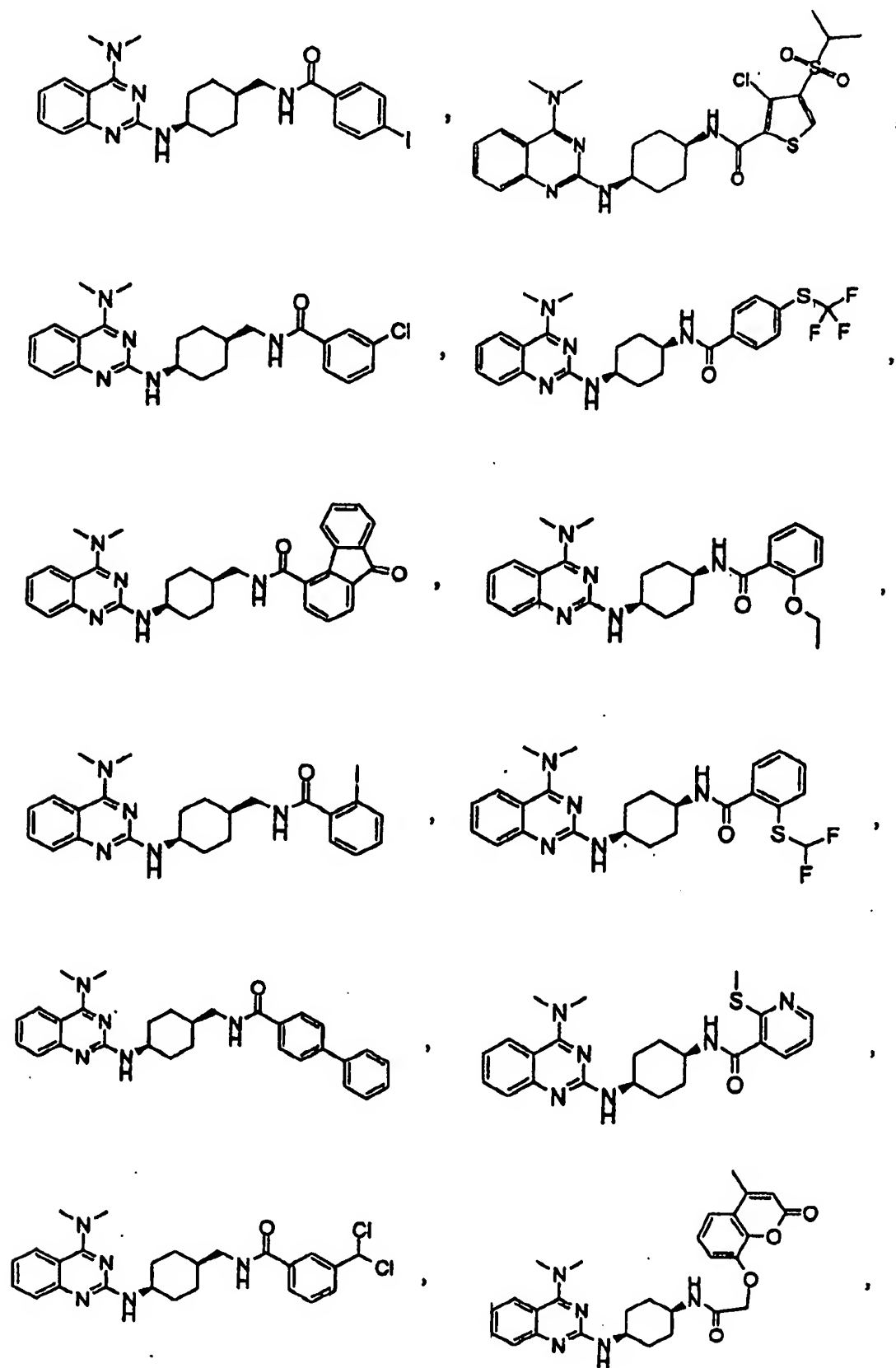


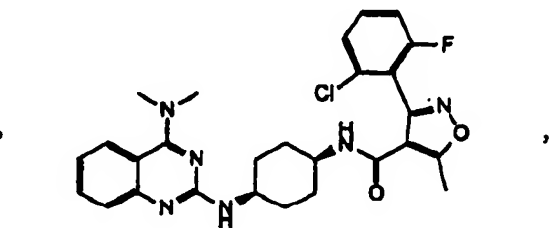
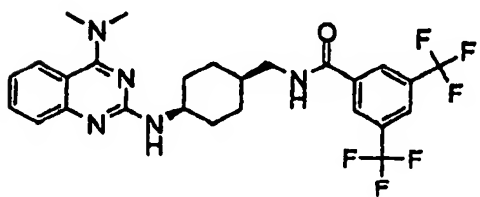
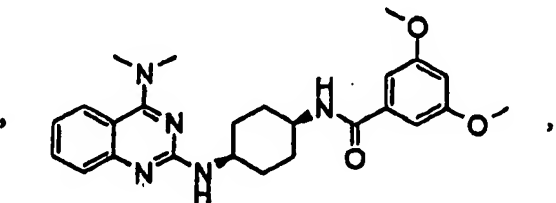
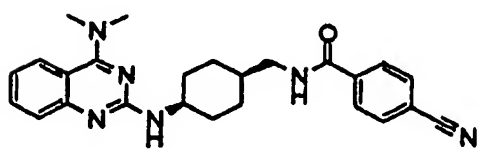
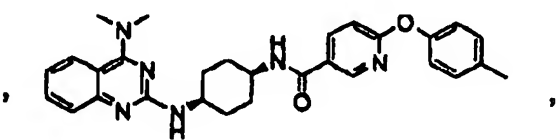
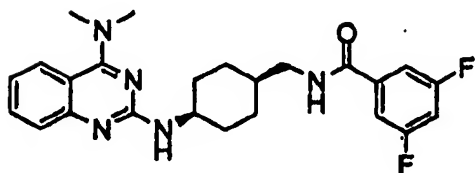
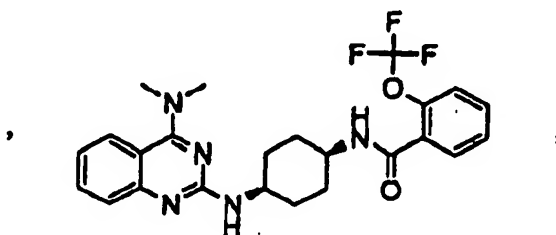
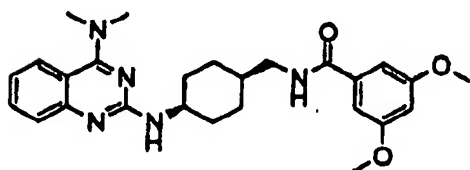
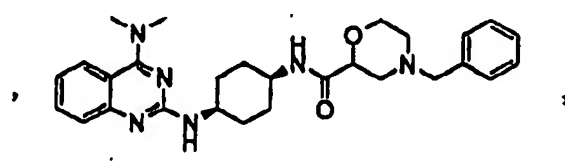
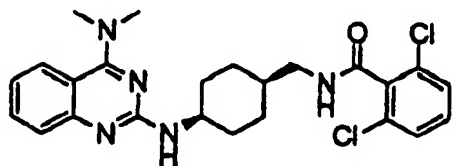
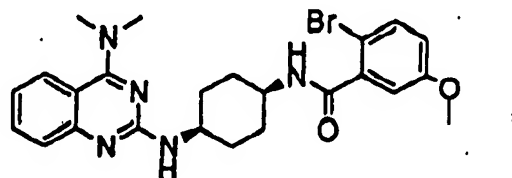
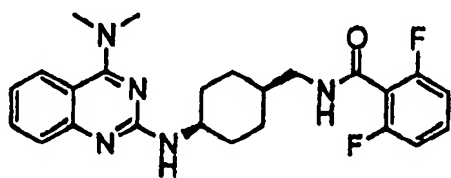




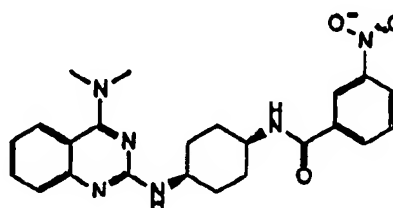
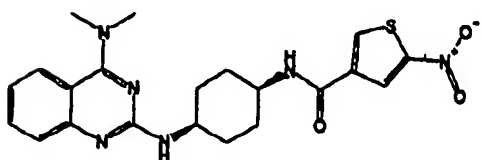
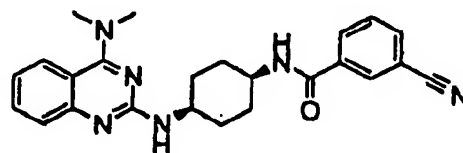
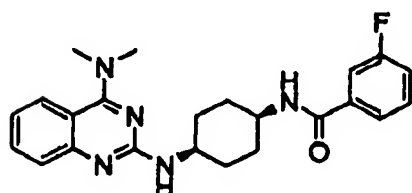
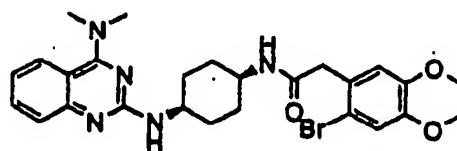
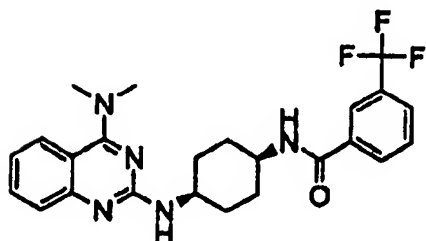
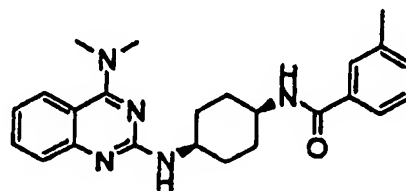
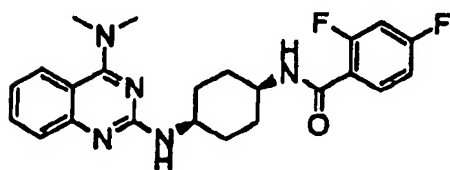
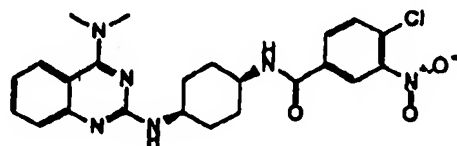
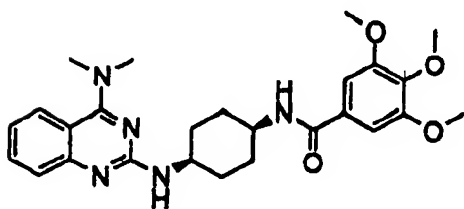
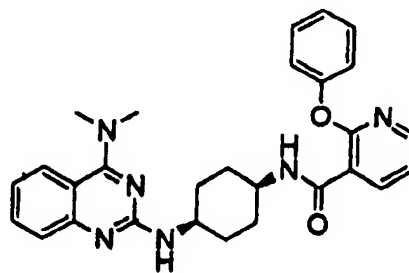
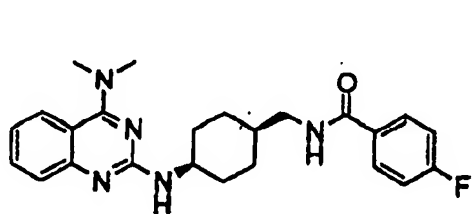


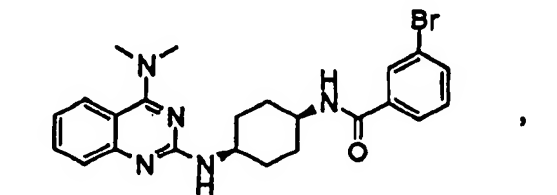
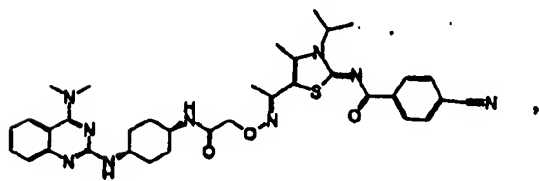
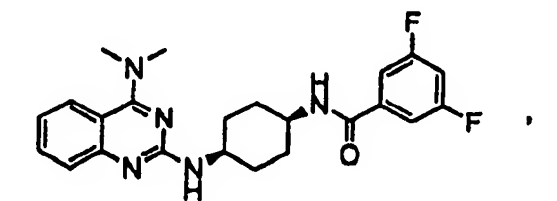
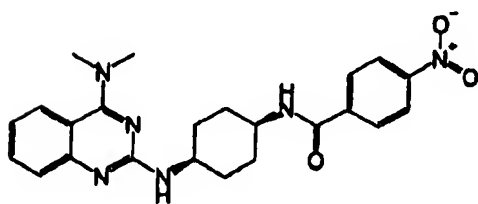
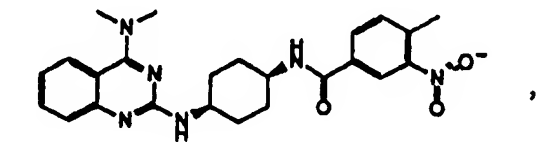
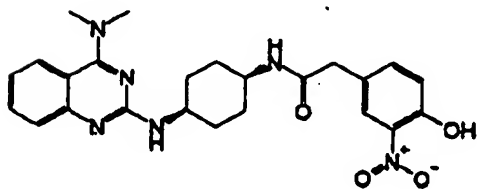
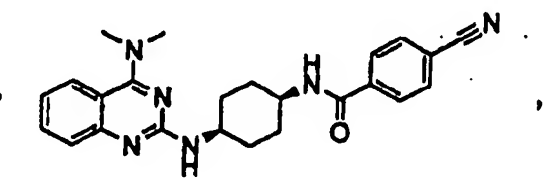
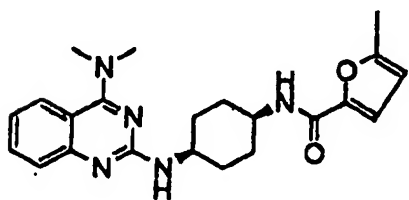
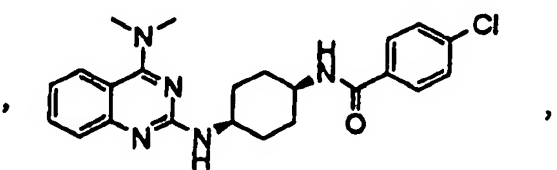
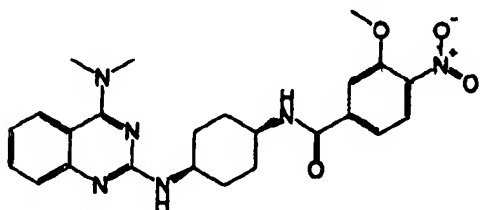
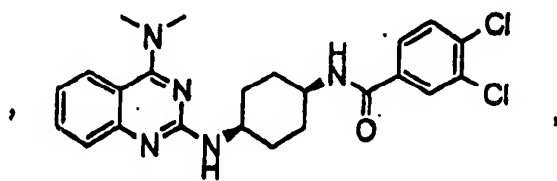
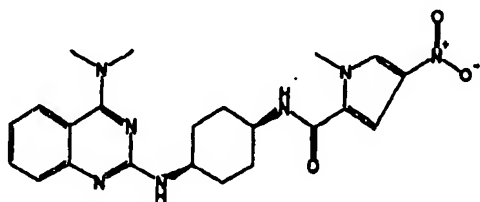


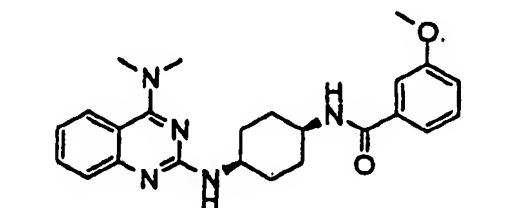
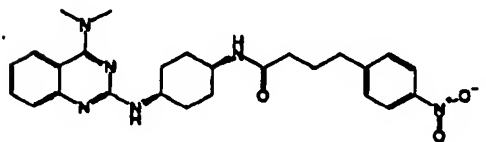
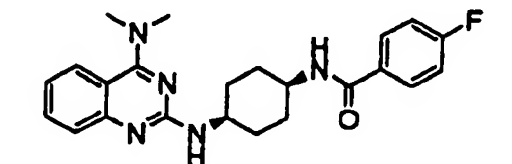
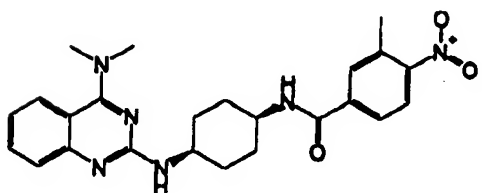
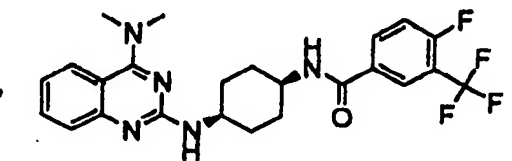
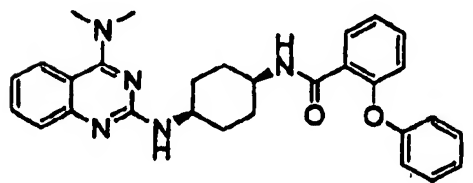
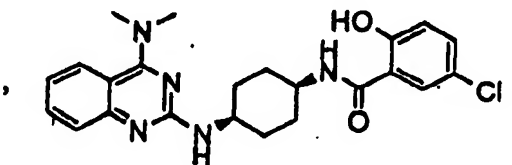
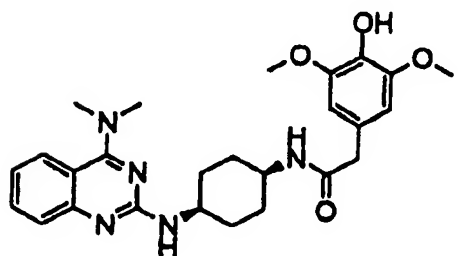
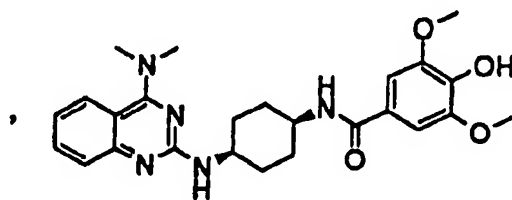
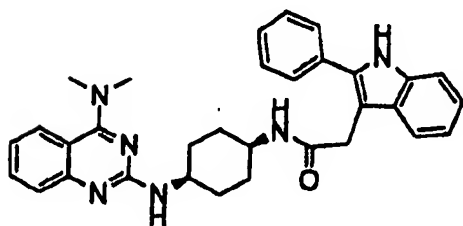
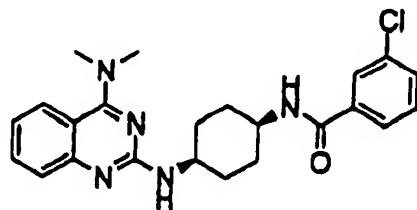
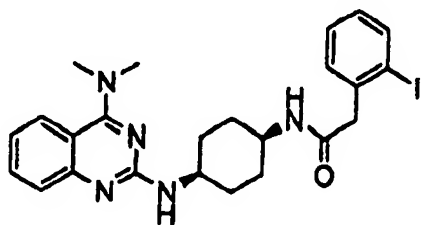


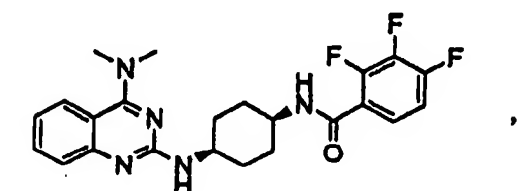
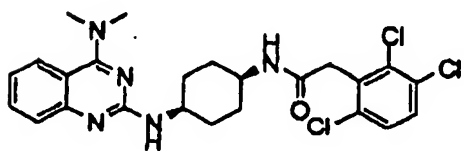
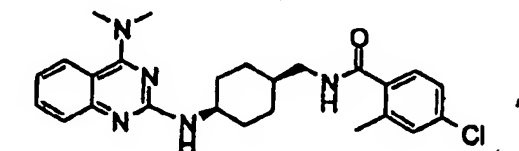
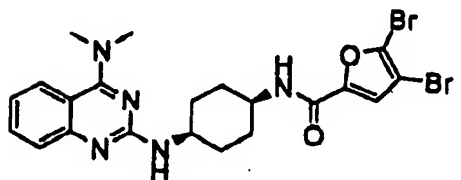
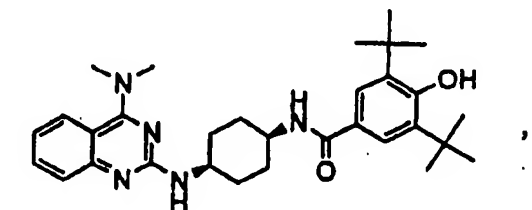
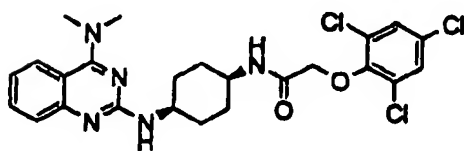
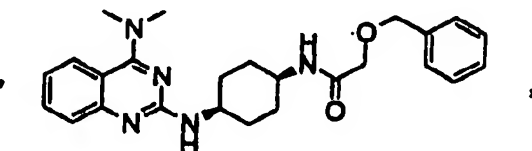
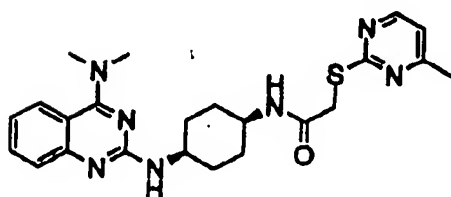
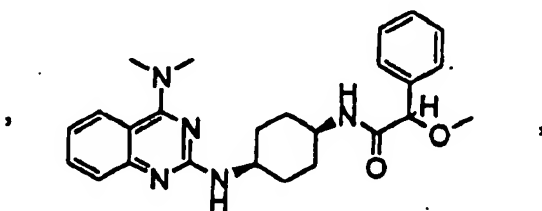
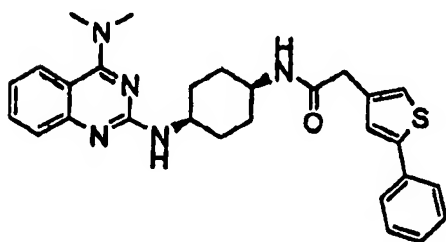
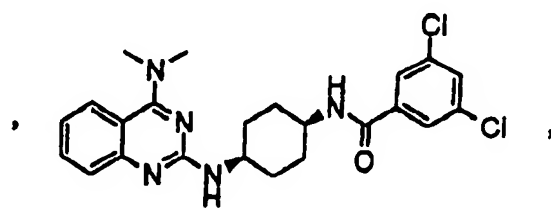
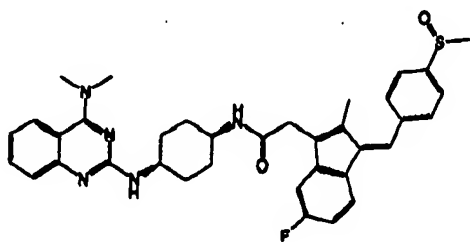


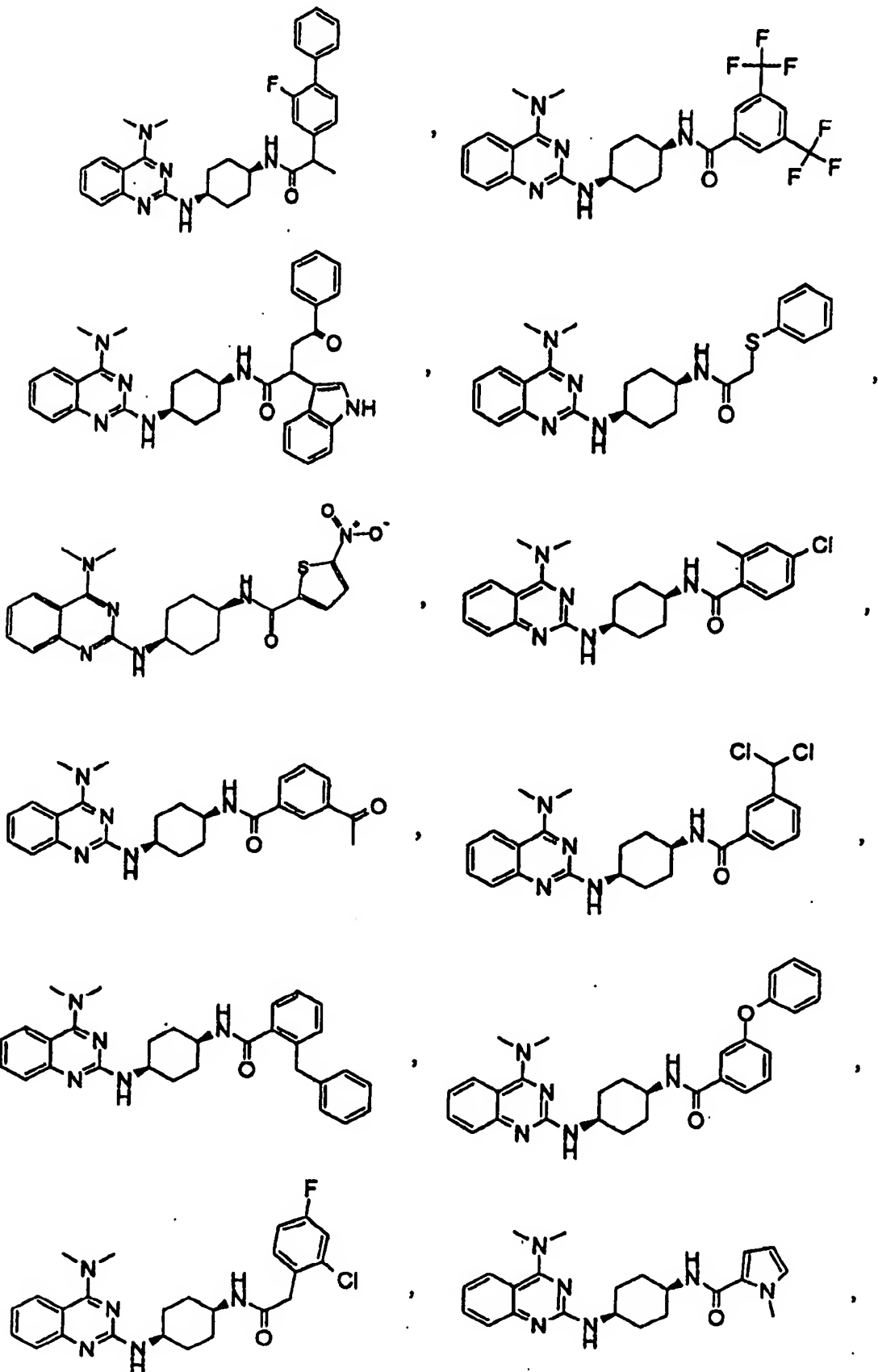


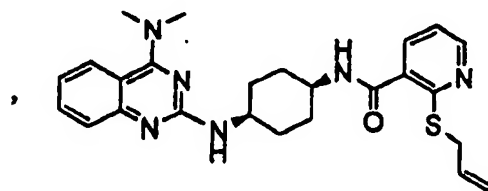
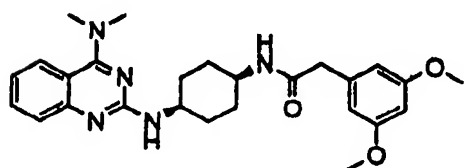
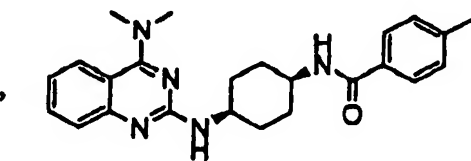
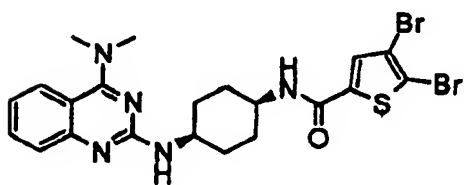
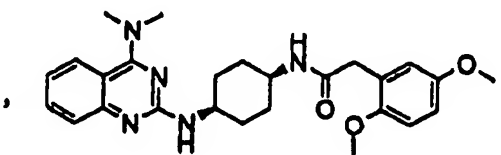
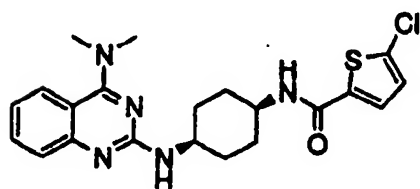
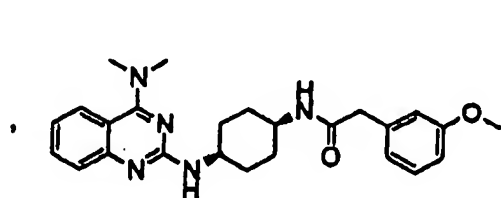
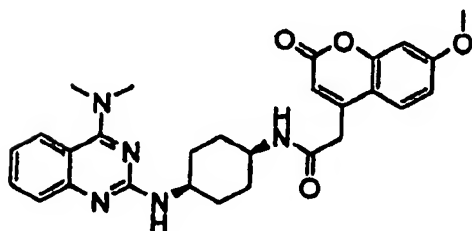
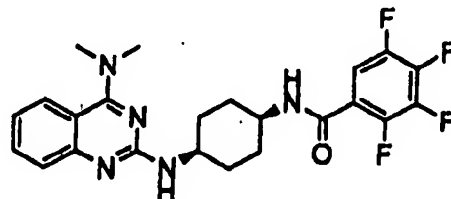
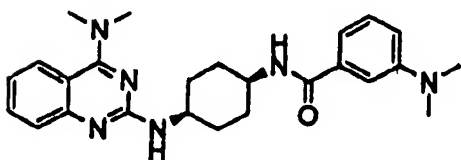
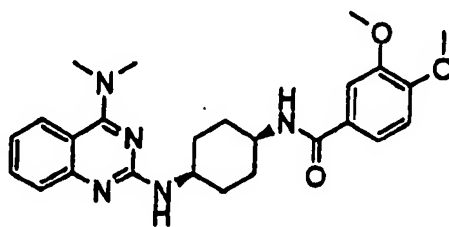
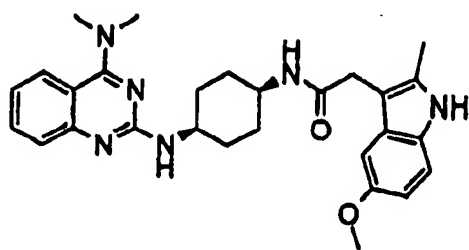


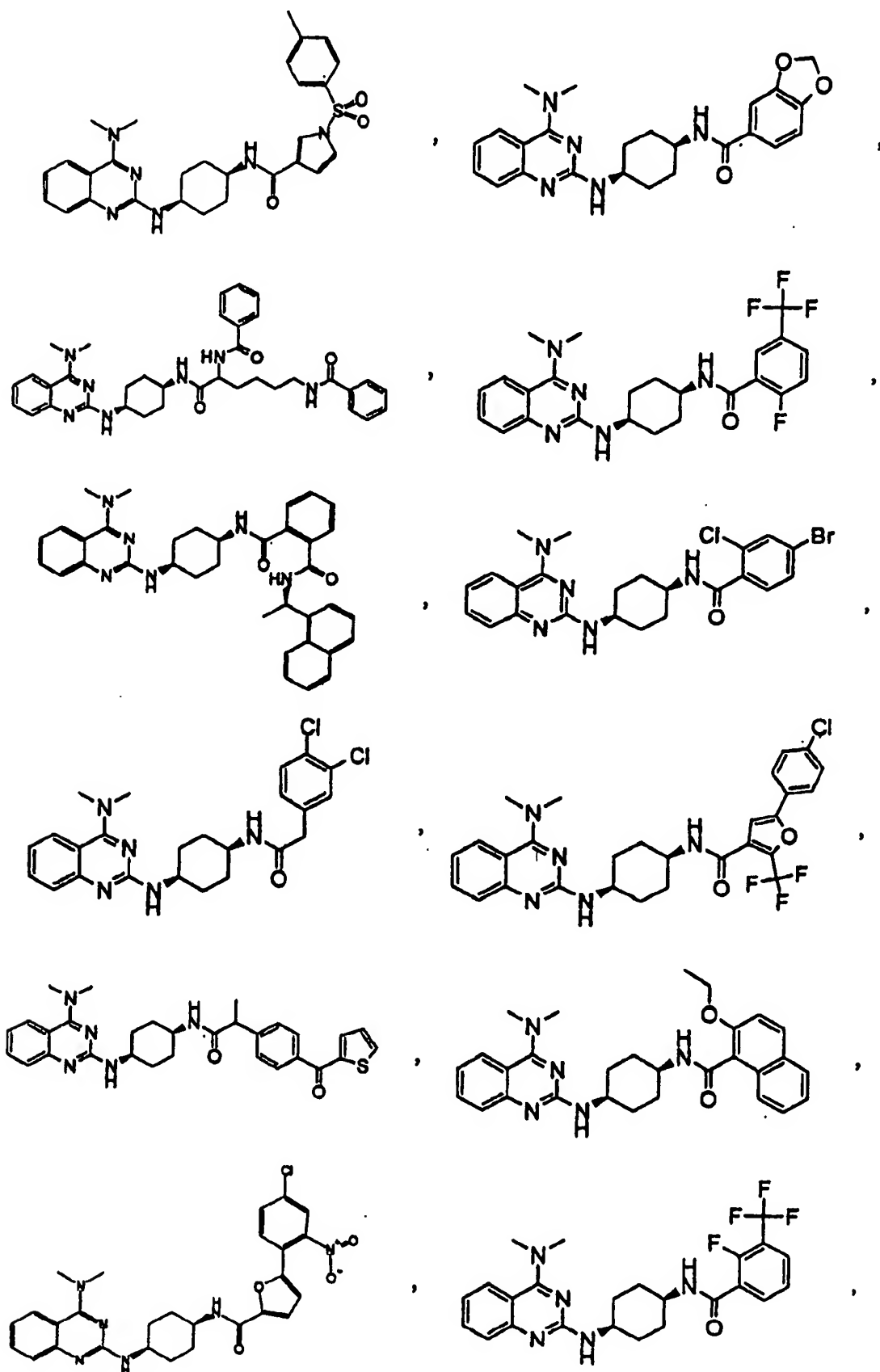


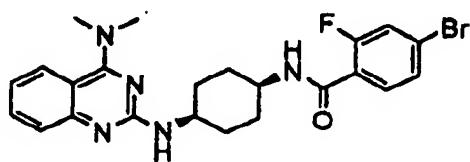
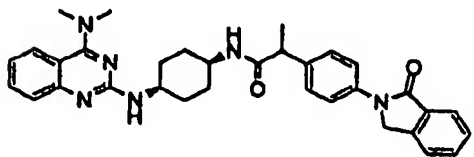
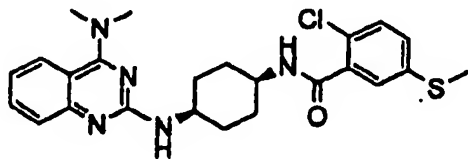
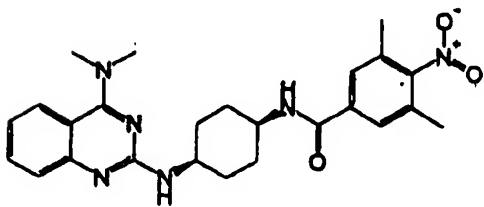
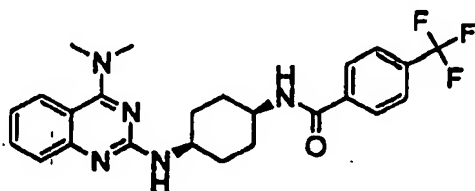
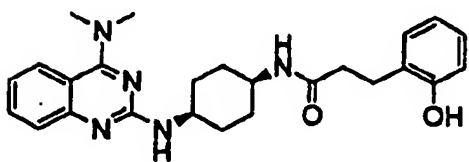
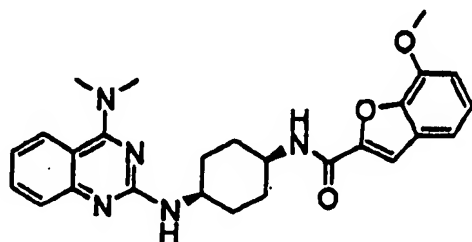
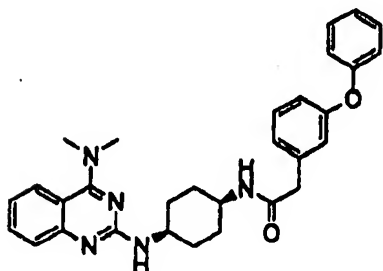
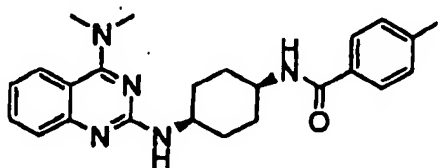
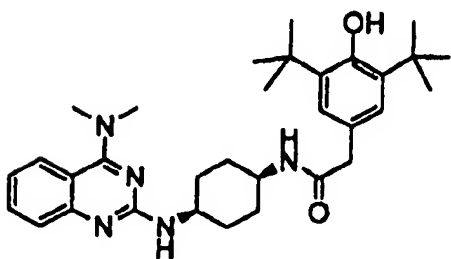
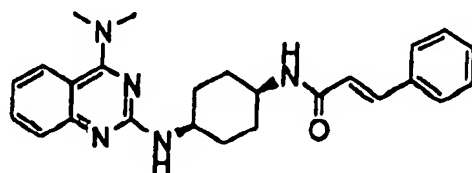
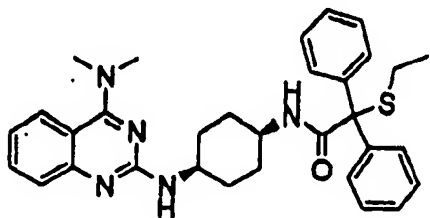




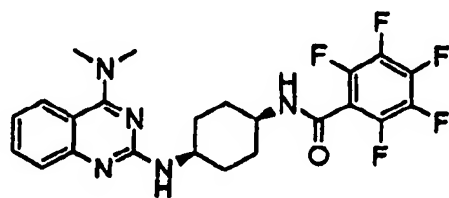
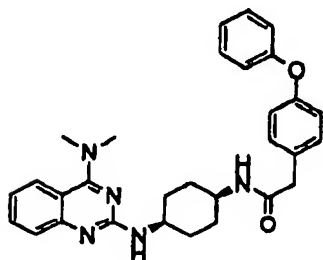
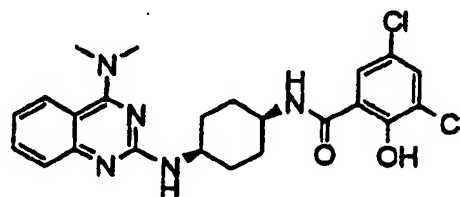
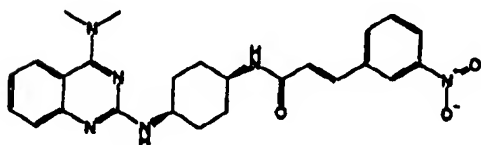
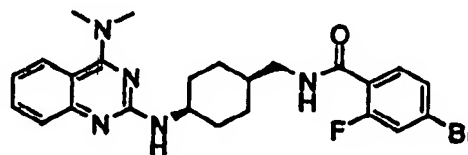
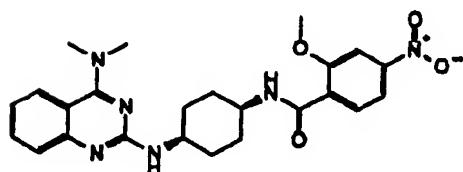
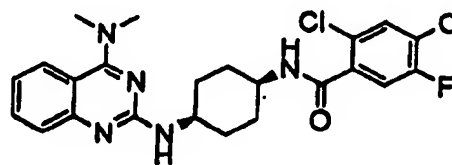
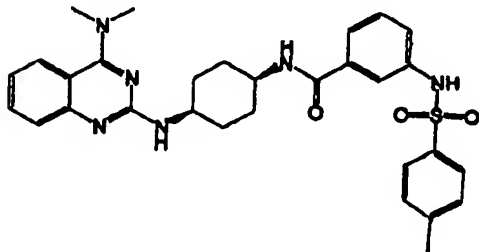
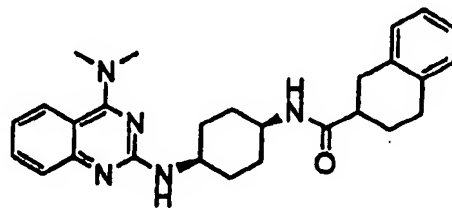
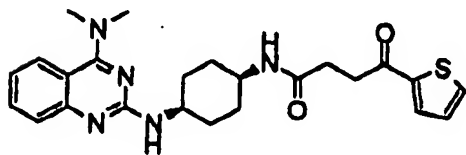
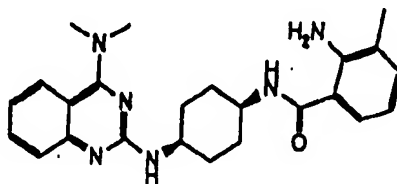
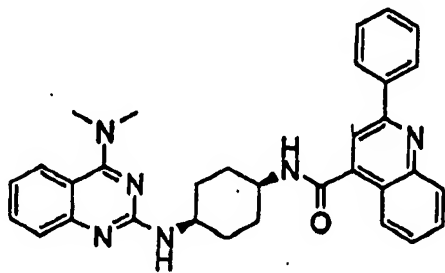


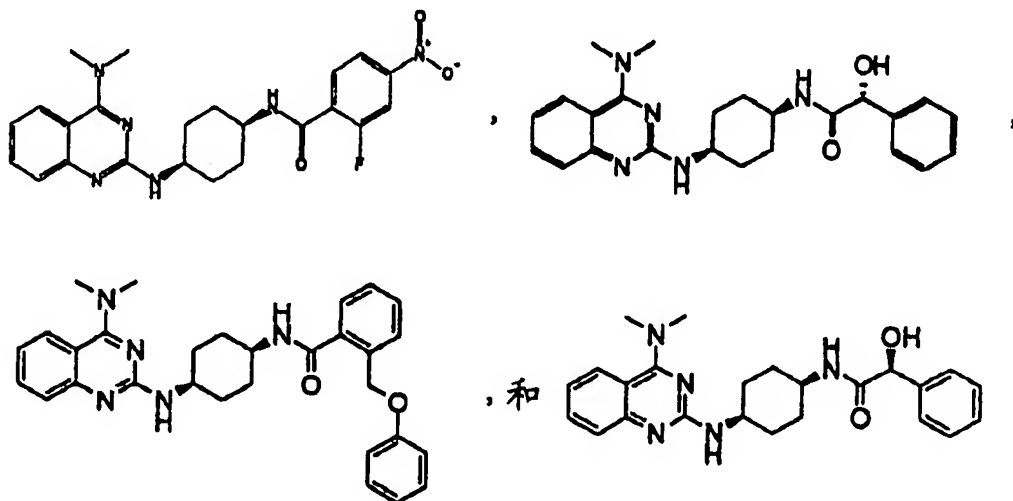












## 7. 权利要求3的化合物或其盐, 其中

 $R_1$  为

- 5 (i)  $C_1$ - $C_{10}$  烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_{10}$  烷基:  $C_5$ - $C_6$  环烷基、碳环芳基和杂环基;
- (ii)  $C_3$ - $C_6$  环烷基;
- (iii) 碳环芳基;
- (iv) 或杂环基;

L 选自式 XX-XXII 的基团;

- 10 其中碳环芳基为苯基、萘基、蒽基或联苯基;

- 杂环基为 1,3-二氧代-异吲哚基、1H-吲哚基、1-氧代-3H-异苯并呋喃基、2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英基、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂庚因基、4-氧代-3,4-二氢-2,3-二氮杂萘基、9,10,10-三氧代-噻吨基、9H-咕吨基、苯并咪唑基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基、苯并[2,1,3]噻二唑基、苯并[b]噻吩基、呋喃基、咪唑基、异噻唑基、吗啉代、噁茂烷基、哌啶基、吡啶基、喹喔啉基、噻吩基、喹啉基或苯并噻唑基。
- 15

20

25

30

8. 权利要求 7 的化合物或其盐, 其中

$R_1$  为

(i)  $C_1$ - $C_4$  烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基: 环戊基; 碳环芳基; 杂环基;

5

(ii) 碳环芳基;

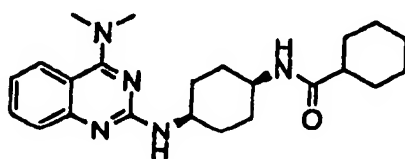
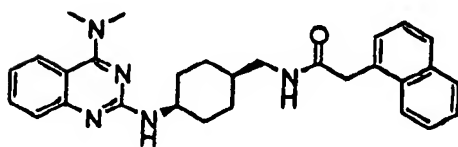
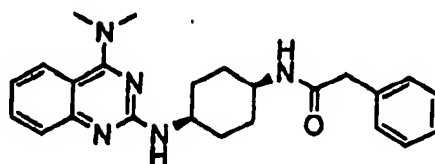
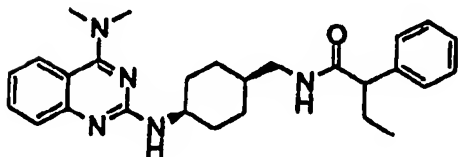
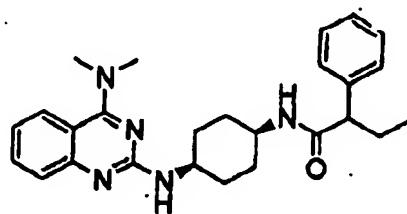
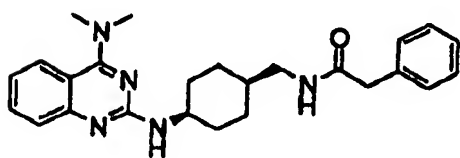
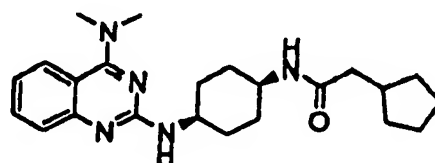
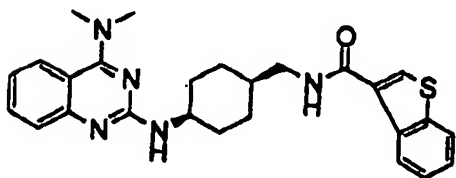
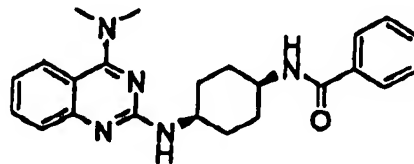
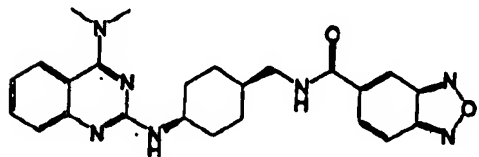
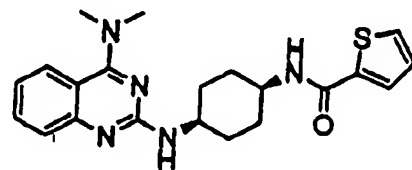
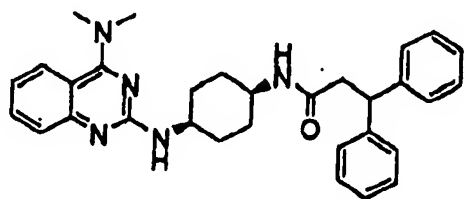
(iii) 或杂环基;

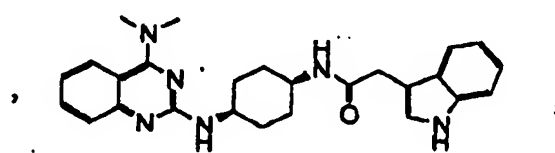
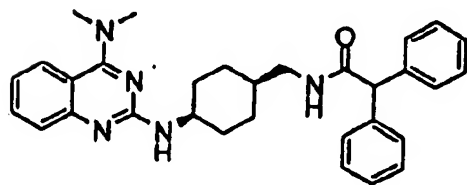
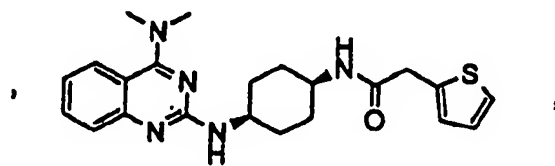
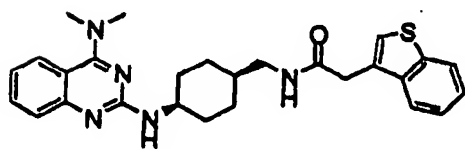
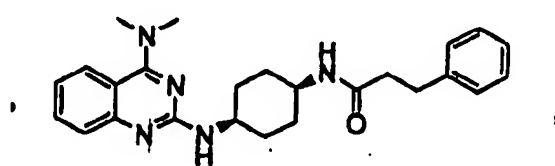
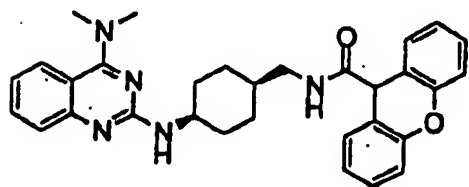
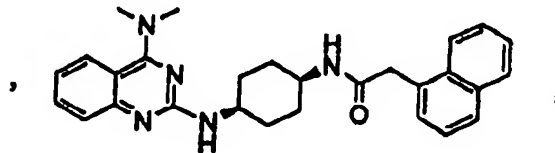
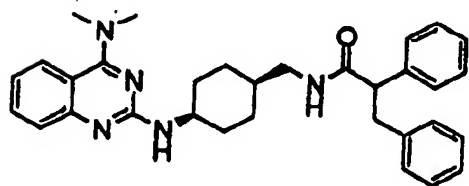
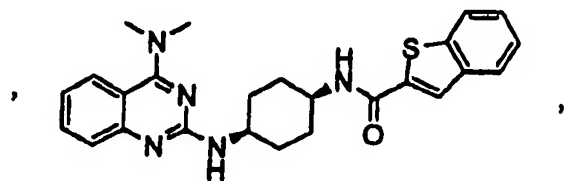
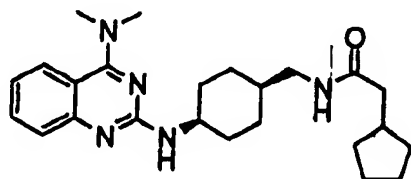
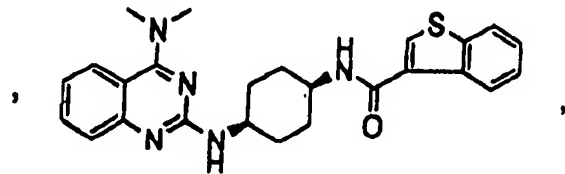
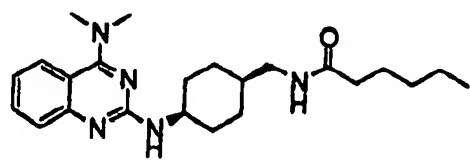
其中碳环芳基为苯基、萘基、蒽基或联苯基;

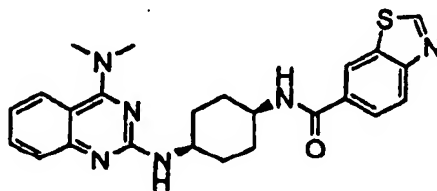
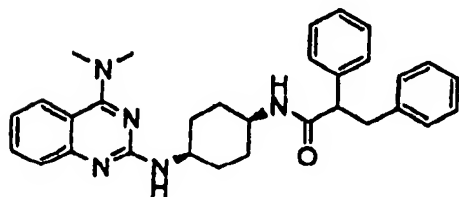
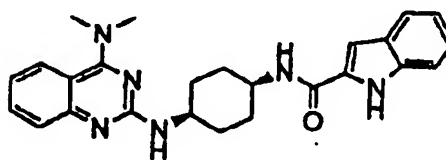
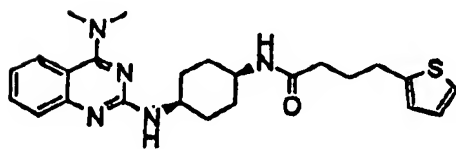
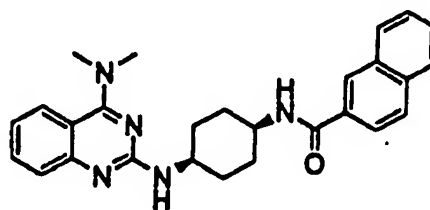
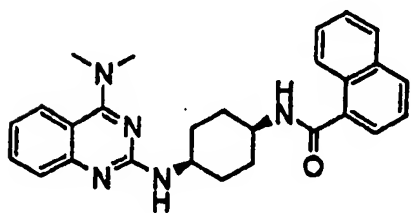
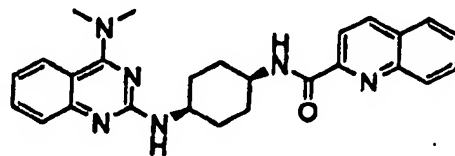
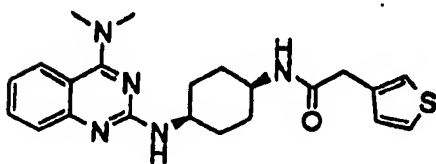
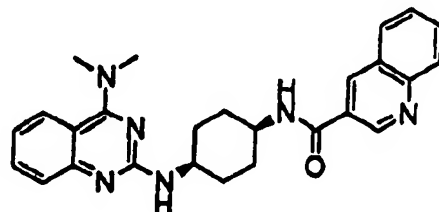
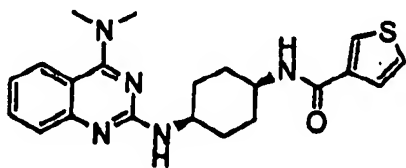
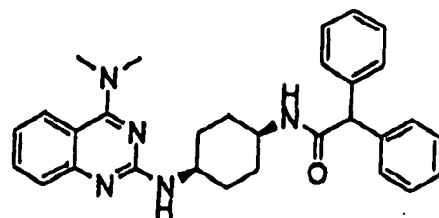
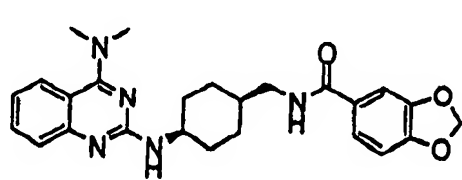
杂环基为 9H-咕吨基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基、苯并[2,1,3] 嘧二唑基、苯并[b]噻吩基、噻吩基、1H-吡啶基、喹啉基、喹啉基 或苯并噻唑基。

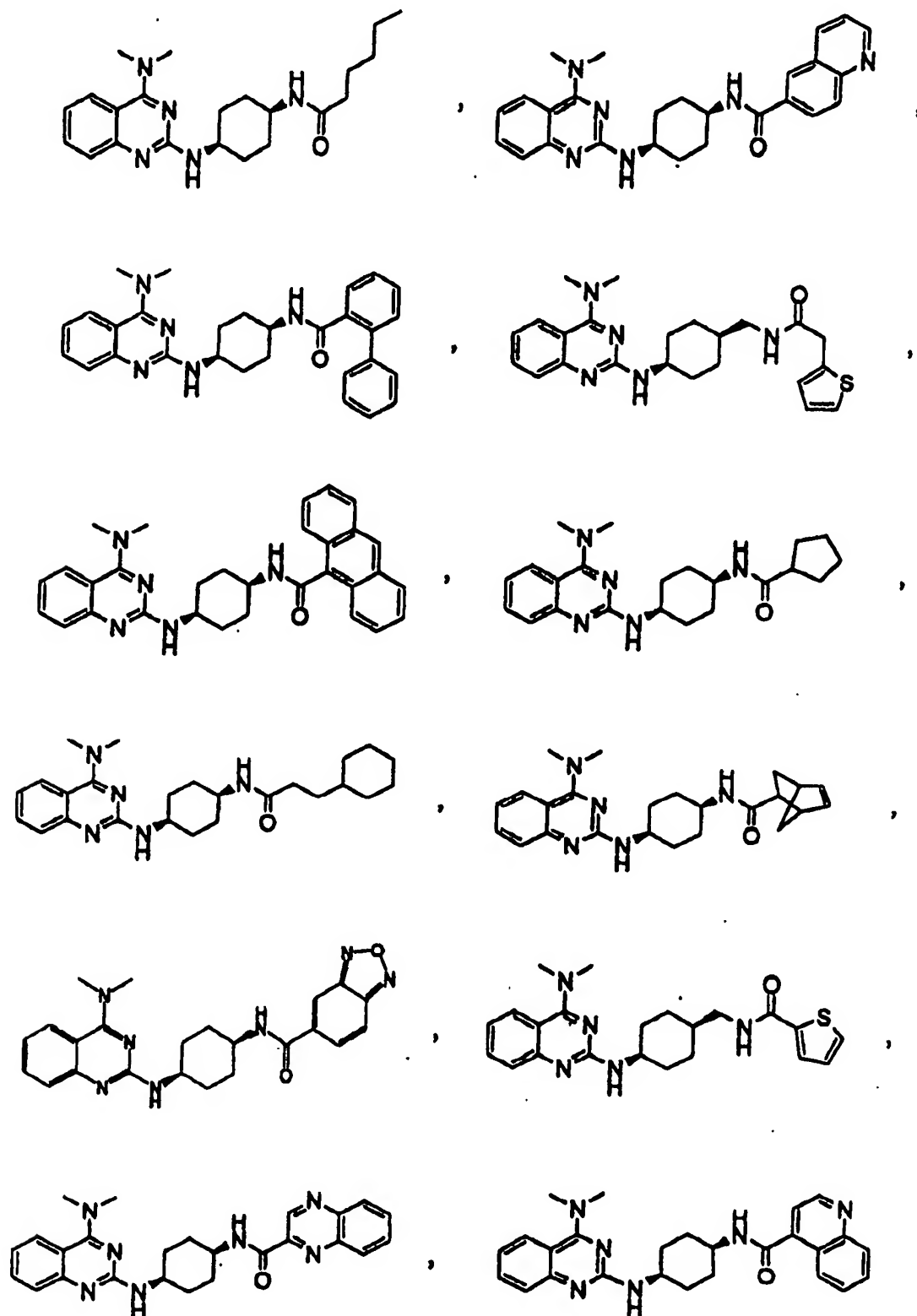
10

9. 权利要求 8 的式 I 化合物, 所述化合物选自以下的化合物或 其可能存在的盐:











## 10. 权利要求 1 的化合物或其盐, 其中 Q 为式 II 的基团

R<sub>1</sub> 为

(i) C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基:

5 卤素; 羟基; 氧代; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基:

碳环芳基; 杂环基; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基取代的杂环基;

碳环芳氧基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳氧基:

10 卤素; 硝基; 碳环芳基; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基取代的碳环芳基; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基: 单-或二-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基氨基、碳环芳基取代的单-或二-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基氨基和卤化碳环芳基取代的单-或二-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基氨基;

15 单-或二-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基氨基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的单-或二-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基氨基: 氰基、碳环芳基和杂环基; 单-或二-碳环芳基氨基; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基取代的单-或二-碳环芳基氨基; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基羰基氨基; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基羰基氨基; 碳环芳基磺酰基氨基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基磺酰基氨基: 硝基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基和单-或二-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基氨基; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷硫基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷硫基:

20 单-或二-碳环芳基氨基; 卤化单-或二-碳环芳基氨基; 碳环芳基; 被一个或多个独立选自卤素和 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基的取代基取代的碳环芳基;

25 碳环芳硫基; 被一个或多个独立选自卤素和 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基的取代基取代的碳环芳硫基; 碳环芳基磺酰基; 卤化碳环芳基磺酰基; 杂环基硫基; C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基取代的 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>

环烷基；碳环基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环基：

- 5 卤素； $C_1$ - $C_3$  烷基； $C_2$ - $C_3$  烯基；碳环芳基取代的  $C_2$ - $C_3$  烯基；被  $C_1$ - $C_3$  烷基亚硫酰基取代的碳环芳基取代的  $C_2$ - $C_3$  烯基；

碳环芳基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基：

- 10 卤素；羟基；硝基； $C_1$ - $C_4$  烷基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基：
- 卤素；羟基；碳环芳基；单-或二-碳环芳基氨基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的单-或二-碳环芳基氨基：卤素、硝基、 $C_1$ - $C_3$  烷基、 $C_1$ - $C_3$  烷氧基和卤化  $C_1$ - $C_3$  烷氧基；

- 15  $C_1$ - $C_3$  烷氧基；被一个或多个独立选自卤素和碳环芳基的取代基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷氧基；碳环芳氧基； $C_1$ - $C_3$  烷氧基羰基；单-或二- $C_1$ - $C_3$  烷基氨基； $C_1$ - $C_3$  烷硫基；卤化  $C_1$ - $C_3$  烷硫基； $C_1$ - $C_3$  烷基磺酰基； $C_3$ - $C_6$  环烷基；碳环芳基；杂环基；

- 20 杂环基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基：

- $C_1$ - $C_3$  烷基； $C_1$ - $C_3$  烷氧基；碳环芳基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷氧基；碳环芳基；卤化碳环芳基；
- (ii)  $C_2$ - $C_8$  烯基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_2$ - $C_8$  烯基：

- 25 卤素； $C_1$ - $C_3$  烷氧基；碳环芳基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷氧基；碳环芳基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基：卤素、羟基、 $C_1$ - $C_3$  烷氧基和卤化  $C_1$ - $C_3$  烷氧基；杂环基；硝基取代的杂环基；

- (iii)  $C_2-C_4$  炔基; 碳环芳基取代的  $C_2-C_4$  炔基;
- (iv)  $C_3-C_6$  环烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_3-C_6$  环烷基:
- 5  $C_1-C_3$  烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1-C_3$  烷基: 羟基、氧代和碳环芳基; 单-或二- $C_1-C_3$  烷基氨基; 碳环芳基取代的单-或二- $C_1-C_3$  烷基氨基; 碳环芳基;
- (v)  $C_3-C_6$  环烯基;  $C_1-C_3$  烷基取代的  $C_3-C_6$  环烯基;
- (vi) 碳环基; 被一个或多个独立选自羟基和硝基的取代基取代的碳环基;
- 10 (vii) 碳环芳基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基:
- 卤素; 羟基; 氰基; 硝基;  $C_1-C_9$  烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1-C_9$  烷基:
- 15 卤素; 羟基; 氧代;  $C_1-C_3$  烷氧基; 碳环芳氧基; 单-或二- $C_1-C_3$  烷基氨基-N-氧基; 单-或二- $C_1-C_3$  烷基氨基; 碳环芳基取代的单-或二- $C_1-C_3$  烷基氨基; 单-或二-碳环芳基氨基;  $C_1-C_3$  烷氧基取代的单-或二-碳环芳基氨基; 碳环芳基; 卤化碳环芳基; 杂环基;  $C_1-C_3$  烷基取代的杂环基;
- 20  $C_2-C_3$  烯基; 碳环芳基取代的  $C_2-C_3$  烯基;  $C_1-C_9$  烷氧基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1-C_9$  烷氧基:
- 羟基; 卤素; 羧基; 单-或二- $C_1-C_3$  烷基氨基; 碳环芳基; 卤化碳环芳基; 杂环基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基:
- 25 杂环基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基: 卤素、 $C_1-C_3$  烷基和卤化  $C_1-C_3$  烷基;
- $C_2-C_3$  烯基氧基;  $C_1-C_3$  烷基羰氧基; 碳环芳氧基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳氧基: 卤素、 $C_1-C_4$

- 5 烷基、卤化  $C_1-C_4$  烷基和  $C_1-C_3$  烷氧基；杂环基氧基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基氧基：卤素、 $C_1-C_3$  烷基和卤化  $C_1-C_3$  烷基；(碳环芳基) $S(O)_2O$ ；羧基； $C_1-C_3$  烷氧基羰基；单-或二- $C_1-C_3$  烷基氨基羰基；碳环芳基取代的单-或二- $C_1-C_3$  烷基氨基羰基；氨基；单-或二- $C_1-C_4$  烷基氨基；氟基取代的单-或二- $C_1-C_4$  烷基氨基；单-或二-碳环芳基氨基； $C_1-C_3$  烷基羰基氨基；碳环芳基磺酰基氨基； $C_1-C_3$  烷基取代的碳环芳基磺酰基氨基；(碳环芳基) $NHC(O)NH$ ； $C_1-C_3$  烷氧基取代的(碳环芳基) $NHC(O)NH$ ；
- 10 卤化  $C_1-C_3$  烷氧基取代的(碳环芳基) $NHC(O)NH$ ； $C_1-C_3$  烷基硫基；卤化  $C_1-C_3$  烷基硫基；碳环芳基硫基；卤化碳环芳基硫基； $C_1-C_3$  烷基取代的碳环芳基硫基；杂环基硫基； $C_1-C_3$  烷基磺酰基；单-或二- $C_1-C_3$  烷基氨基磺酰基；碳环芳基；被一个或多个独立选自  $C_1-C_7$  烷基和卤化  $C_1-C_7$  烷基的取代基取代的碳环芳基；
- 15 杂环基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基： $C_1-C_3$  烷基、碳环芳基和卤化碳环芳基；
- (viii)杂环基；或被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基：
- 20 卤素；羟基；氟基；硝基； $C_1-C_4$  烷基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1-C_4$  烷基：
- 卤素；羟基；氧代； $C_1-C_3$  烷基羰氧基； $C_1-C_3$  烷氧基羰基； $C_1-C_3$  烷基硫基；碳环芳基取代的  $C_1-C_3$  烷基硫基；卤化碳环芳基取代的  $C_1-C_3$  烷基硫基；碳环芳基；被一个或多个独立选自卤素和硝基的取代基取代的碳环芳基；杂环基；
- 25  $C_1-C_3$  烷氧基；碳环芳基取代的  $C_1-C_3$  烷氧基；碳环芳氧基； $C_1-C_3$  烷基取代的碳环芳氧基；单-或二- $C_1-C_3$  烷基氨基； $C_1-C_4$  烷基羰基氨基； $C_1-C_3$  烷基硫基；碳环芳基硫基；卤化碳环芳

- 5 硫基;  $C_1-C_3$  烷氧基羰基取代的碳环芳硫基; 杂环基硫基;  
 $C_1-C_3$  烷基取代的杂环基硫基;  $C_1-C_3$  烷基磺酰基; 碳环芳基  
 磺酰基;  $C_1-C_4$  烷基取代的碳环芳基磺酰基;  $C_1-C_3$  烷氧基羰  
 基; 碳环芳基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  
 碳环芳基:
- 卤素; 硝基;  $C_1-C_3$  烷基; 卤化  $C_1-C_3$  烷基;  $C_1-C_3$  烷氧  
 基; 卤化  $C_1-C_3$  烷氧基;
- 杂环基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环  
 基:  $C_1-C_3$  烷基、卤化  $C_1-C_3$  烷基、 $C_1-C_3$  烷氧基和  $C_1-C_3$  烷  
 氧基羰基;
- 10 Y 为  $-(CH_2)_m$ ,  $m$  为 0 或 1;
- 其中碳环芳基为苯基、萘基、联苯基或菲基;
- 碳环基为 9H-茛基、9-氧代-茛基、茛基、蒽醌基、茛满基或茛  
 基;
- 15 杂环基为 1,2,3-噻二唑基、1,2,3-三唑基、1,2-二氢-3-氧代-吡唑  
 基、1,3,4-噻二唑基、1,3-二氧代-异吲哚基、1,3-二氧戊环基、1H-吲  
 哚基、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶基、1H-吡咯基、2,2',5',2''-三联噻吩基、  
 2,2'-联噻吩基、2,3-二氢-1-氧代-异吲哚基、2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英  
 基、2,3-二氢-苯并呋喃基、2,4-二氢-3-氧代-吡唑基、2H-苯并吡喃基、  
 20 2-氧代-吡咯烷基、3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪基、3,4-二氢-2H-苯并  
 [b][1,4]二氧杂庚因基、4H-苯并[1,3]二噁英基、4H-苯并吡喃基、4-氧  
 代-1,5,6,7-四氢-吲哚基、4-氧代-苯并吡喃基、9H-咔唑基、9H-咕吨  
 基、氮杂环丁烷基、苯并咪唑基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基、苯并  
 [b]噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、呋喃基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、  
 咪唑基、异噻唑基、吗啉代、(2-或 3-)吗啉基、噻茂烷基、哌嗪基、  
 25 哌啶基、吡唑并[5,1-b]噻唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、  
 喹啉基、喹喔啉基、噻唑烷基、噻唑基、噻吩基或硫杂茂烷基;
- 卤素为氟、氯、溴或碘。

## 11. 权利要求 10 的化合物或其盐, 其中

 $R_1$  为(i) 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_{10}$  烷基:

5 甲氧基; 碳环芳基取代的甲氧基; 碳环芳氧基; 卤化碳环芳氧基; 氰基取代的单  $C_1$ - $C_2$  烷基氨基; 碳环芳基取代的单-或二- $C_1$ - $C_2$  烷基氨基; 单碳环芳基氨基; 甲基取代的单碳环芳基氨基; 甲基取代的碳环芳基磺酰基氨基; 碳环芳基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基:

10 卤素; 硝基;  $C_1$ - $C_4$  烷基; 碳环芳基取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基; 羟基取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基;  $C_1$ - $C_2$  烷氧基; 卤化  $C_1$ - $C_2$  烷氧基;

碳环芳基取代的杂环基;

(ii) 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_2$ - $C_8$  烯基:

碳环芳基取代的甲氧基; 碳环芳基; 甲氧基取代的碳环芳基;

15 (iii) 碳环芳基取代的  $C_2$ - $C_4$  炔基;

(iv) 碳环芳基甲基取代的环己基;

(v) 碳环基;

(vi) 碳环芳基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基:

20 卤素; 羟基; 氰基; 氨基;  $C_1$ - $C_9$  烷基; 卤化  $C_1$ - $C_9$  烷基;  $C_1$ - $C_9$  烷氧基; 被一个或多个独立选自卤素和卤化碳环芳基的取代基取代的  $C_1$ - $C_9$  烷氧基; 丙烯氧基; 甲基氨基; 二- $C_1$ - $C_2$  烷基氨基; 氰基取代的二- $C_1$ - $C_2$  烷基氨基; 甲硫基; 卤化甲硫基;

25 (vii) 杂环基; 或被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基:

卤素;  $C_1$ - $C_4$  烷基; 羟基取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基; 碳环芳基取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基; 甲氧基;  $C_1$ - $C_2$  烷氧基羰基; 甲氧基羰基取代的

碳环芳硫基；碳环芳基；被一个或多个独立选自卤素和卤化  
甲基的取代基取代的碳环芳基；杂环基；

$R_2$  为甲基氨基或二甲基氨基；

L 为式 Va、VIIIa 或 IXa 的基团；

5 其中碳环芳基为苯基、萘基、联苯基或菲基；

碳环基为 9H-茛基、茕基或蒽醌基；

杂环基为 1,2,3-噻二唑基、1,2,3-三唑基、1,2-二氢-3-氧代-吡唑  
基、1,3-二氧戊环基、1H-吡啶基、1H-吡咯基、2,2',5',2"-三联噻吩基、  
2,2'-联噻吩基、2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英基、3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁  
10 嗪基、4-氧代-苯并吡喃基、9H-吡唑基、9H-咕吨基、苯并咪唑基、  
苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基、苯并[b]噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻  
唑基、呋喃基、咪唑基、异噻唑基、噻吩基、噻吩基、吡唑并[5,1-b]噻唑基、  
吡唑基、吡啶基、嘧啶基、喹啉基、喹啉基、噻唑烷基、噻唑基、  
噻吩基、2H-苯并吡喃基、4H-苯并[1,3]二噁英基、氮杂环丁烷基、咪  
15 唑并[2,1-b]噻唑基、(2-或 3-)吗啉基或 2,3-二氢-苯并呋喃基；

卤素为氟、氯、溴或碘。

12. 权利要求 11 的化合物或其盐，其中

$R_1$  为

(i) 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_7$  烷基：

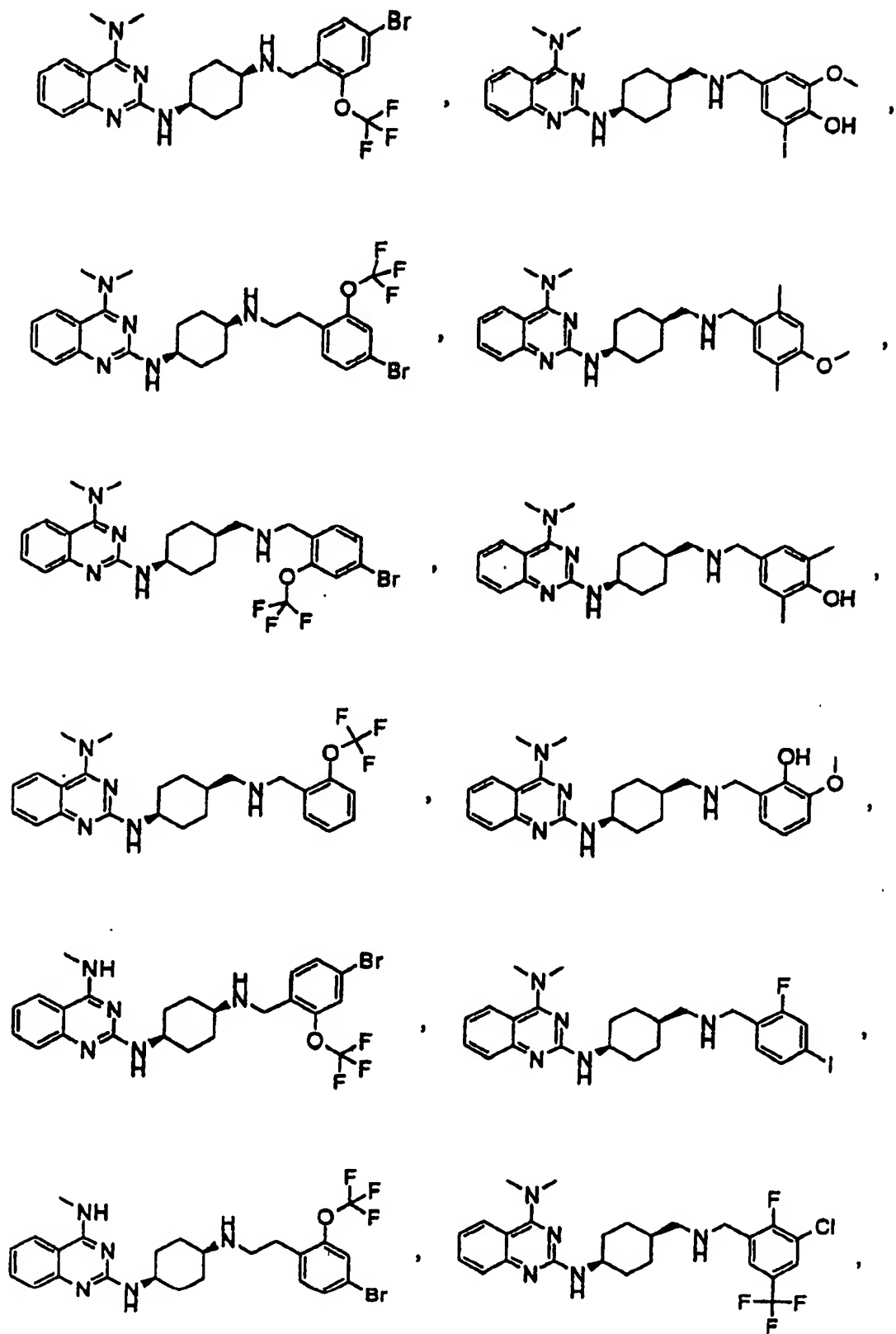
20 甲氧基；碳环芳基取代的甲氧基；碳环芳氧基；卤化碳环芳  
氧基；氨基取代的单乙基氨基；碳环芳基取代的二甲基氨基；  
单碳环芳基氨基；甲基取代的单碳环芳基氨基；甲基取代的  
碳环芳基磺酰基氨基；碳环芳基；被一个或多个独立选自以  
下的取代基取代的碳环芳基：

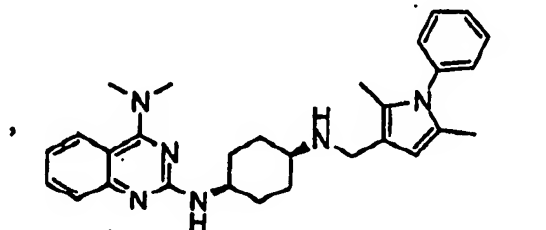
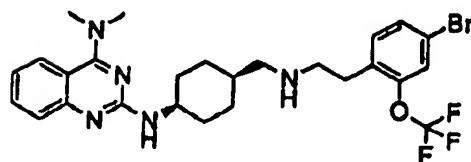
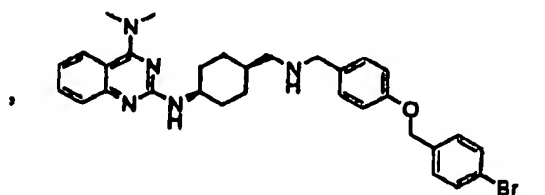
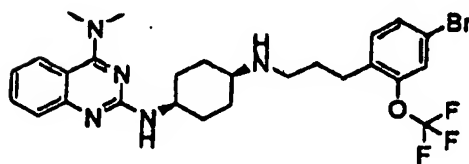
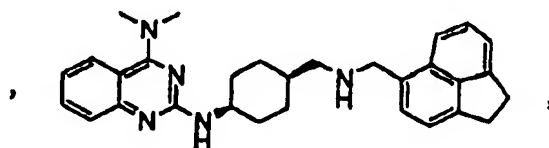
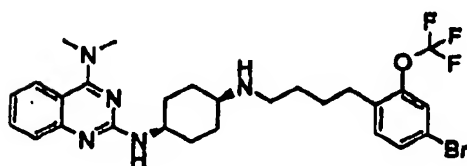
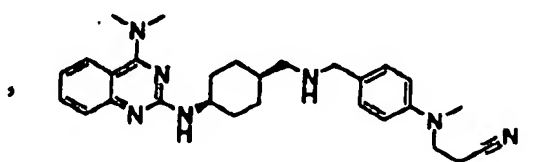
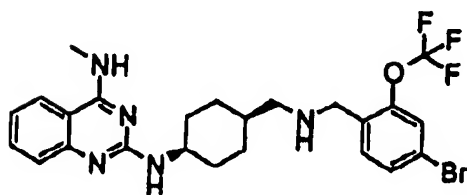
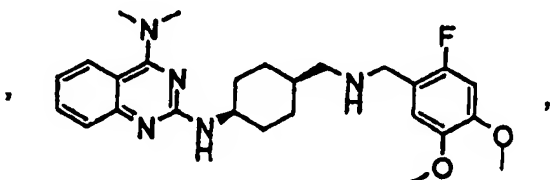
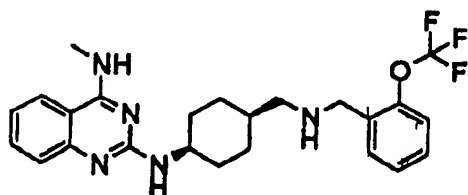
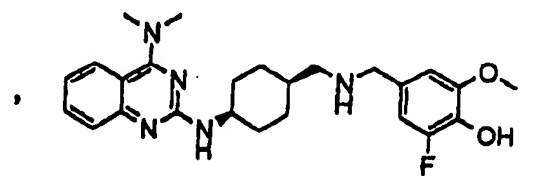
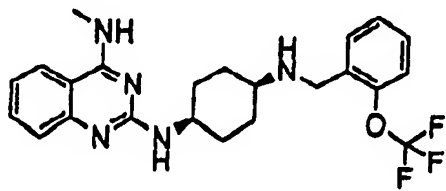
25 卤素；硝基； $C_1$ - $C_4$  烷基；碳环芳基取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基；  
羟基取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基；甲氧基；卤化甲氧基；  
碳环芳基取代的杂环基；

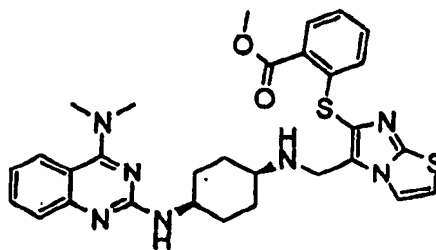
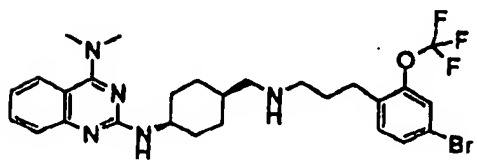
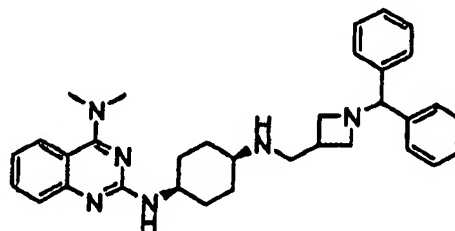
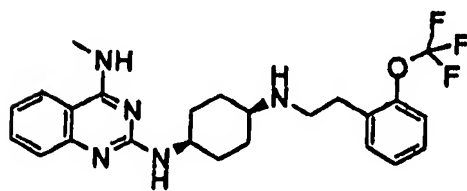
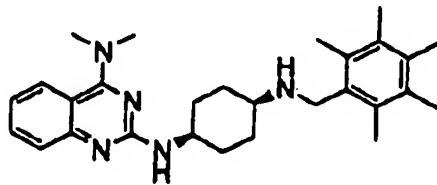
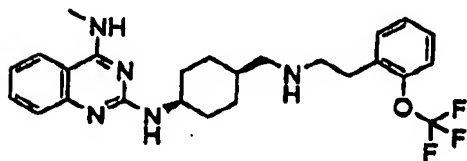
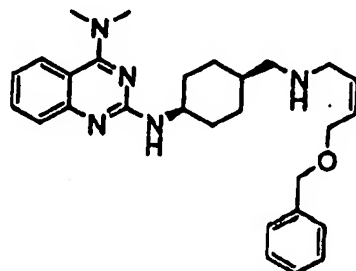
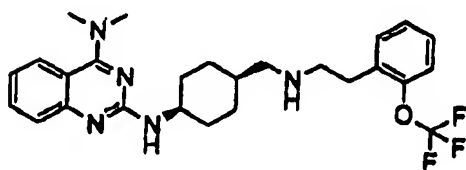
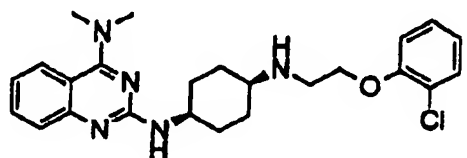
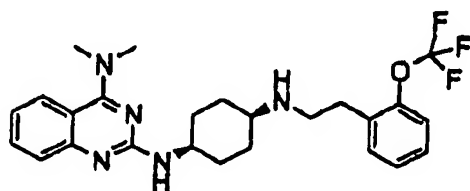
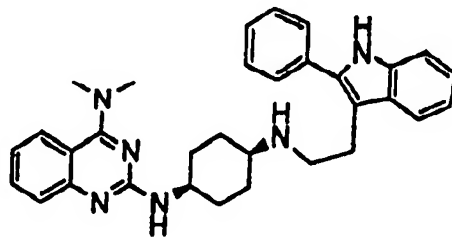
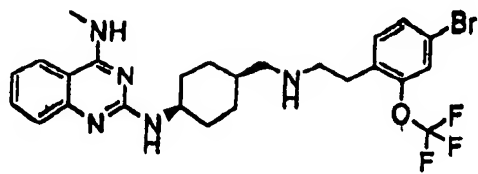
(ii) 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_2$ - $C_7$  烯基：

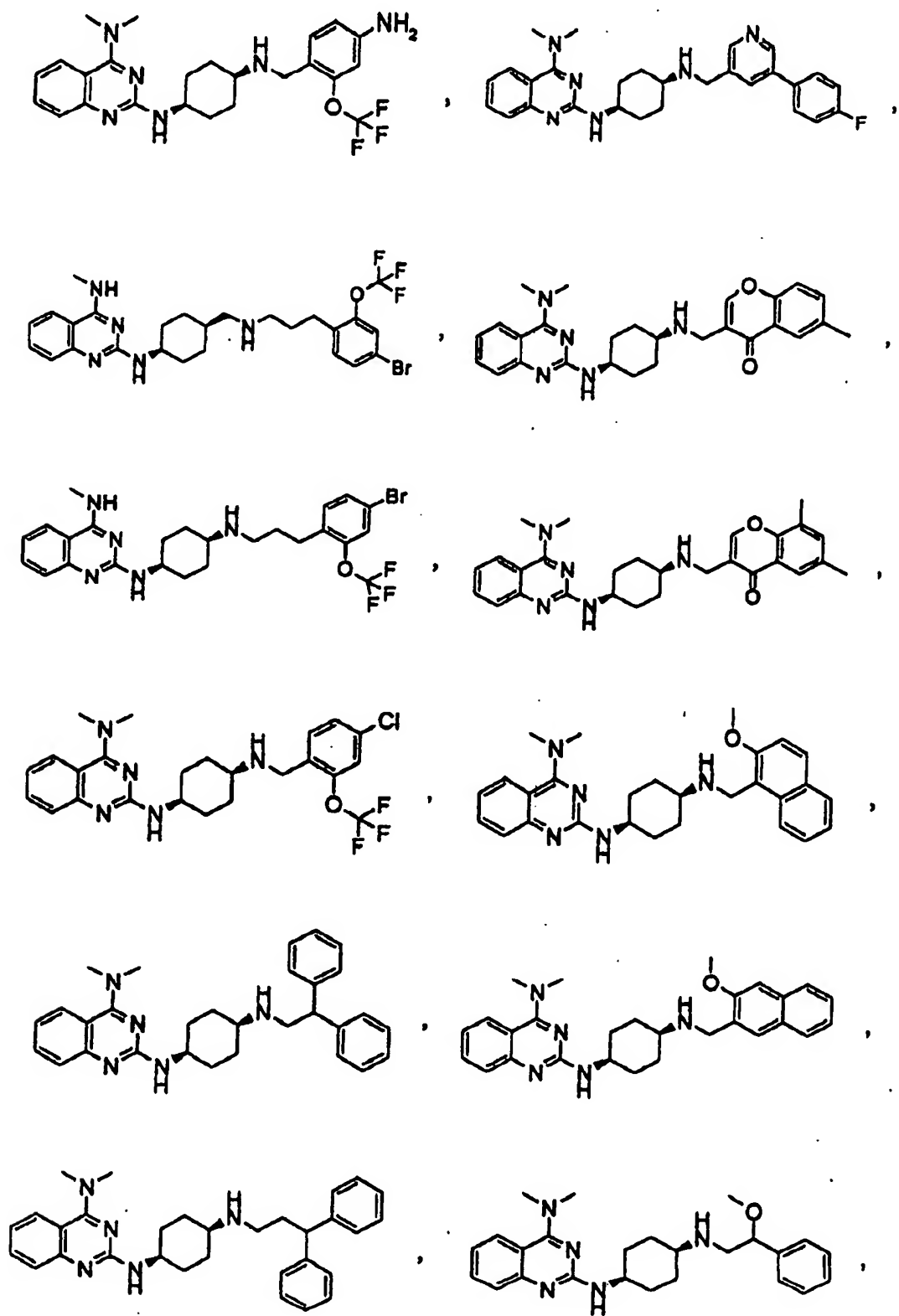
- 碳环芳基取代的甲氧基；碳环芳基；甲氧基取代的碳环芳基；
- (iii)碳环芳基取代的丁炔基；
- (iv)碳环芳基甲基取代的环己基；
- (v)碳环基；
- 5 (vi)碳环芳基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基：
- 卤素；羟基；氰基；氨基； $C_1$ - $C_2$  烷基；卤化甲基； $C_1$ - $C_3$  烷氧基；被一个或多个独立选自卤素和卤化碳环芳基的取代基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷氧基；丙烯氧基；二- $C_1$ - $C_2$  烷基氨基；氰基
- 10 取代的二- $C_1$ - $C_2$  烷基氨基；甲硫基；卤化甲硫基；
- (vii)杂环基；或被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基：
- 卤素； $C_1$ - $C_3$  烷基；羟基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷基；碳环芳基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷基；甲氧基；乙氧基羰基；甲氧基羰基取代的碳环
- 15 芳硫基；碳环芳基；被一个或多个独立选自卤素和卤化甲基的取代基取代的碳环芳基；杂环基；
- L 选自式 XX-XXII 的基团；
- 其中碳环芳基为苯基、萘基或联苯基；
- 碳环基为苊基；
- 20 杂环基为 1H-吡啶基、1H-吡咯基、2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英基、9H-吡唑基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基、呋喃基、吡唑基、噻吩基、4-氧代-苯并吡喃基、氮杂环丁烷基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、吡啶基、咪唑基、2,3-二氢-苯并呋喃基或苯并[b]噻吩基；
- 卤素为氟、氯、溴或碘。
- 25 13. 权利要求 12 的式 I 化合物，所述化合物选自以下化合物或其可能的盐：

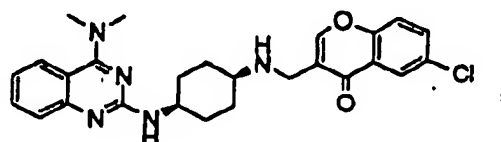
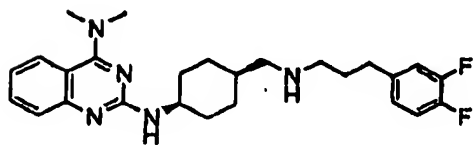
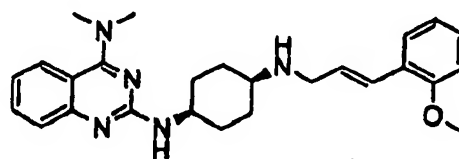
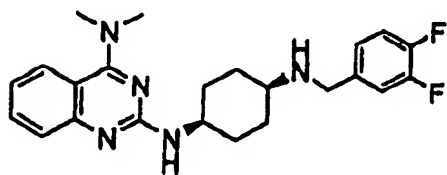
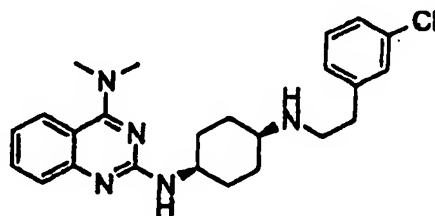
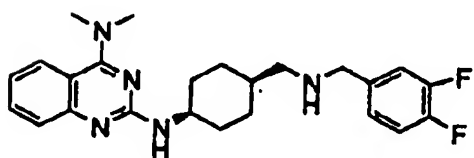
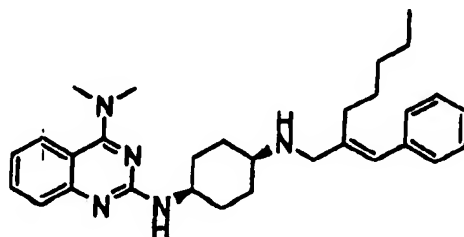
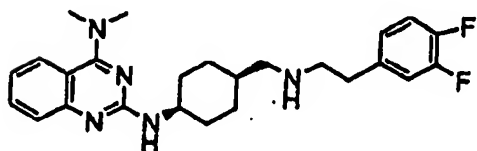
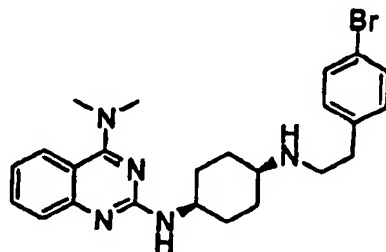
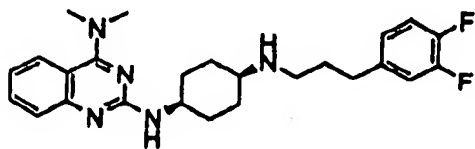
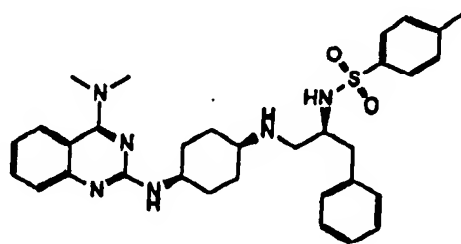
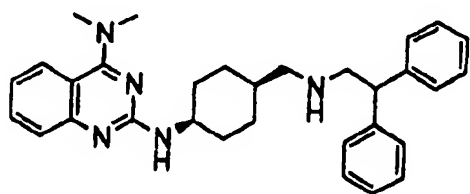


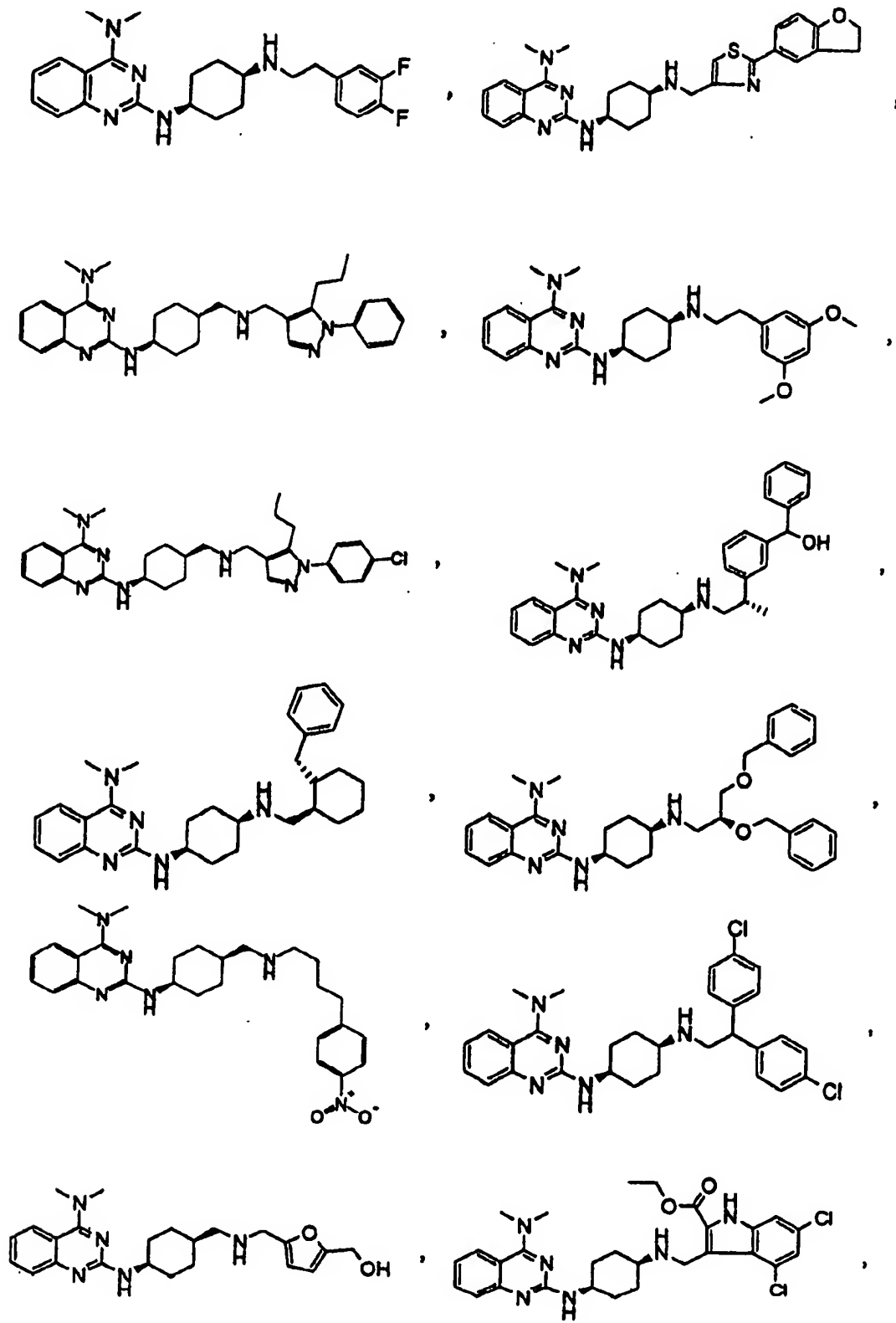


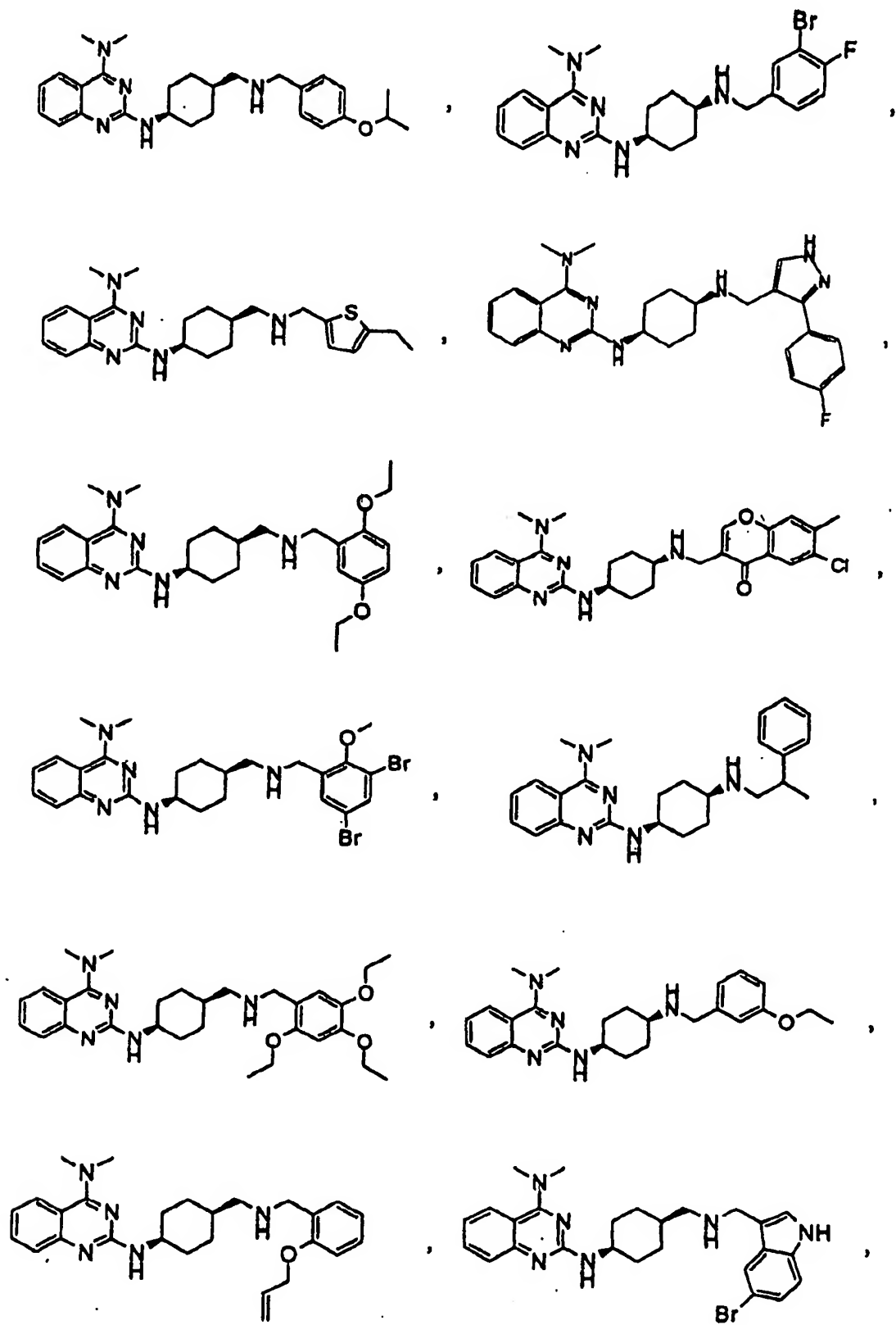


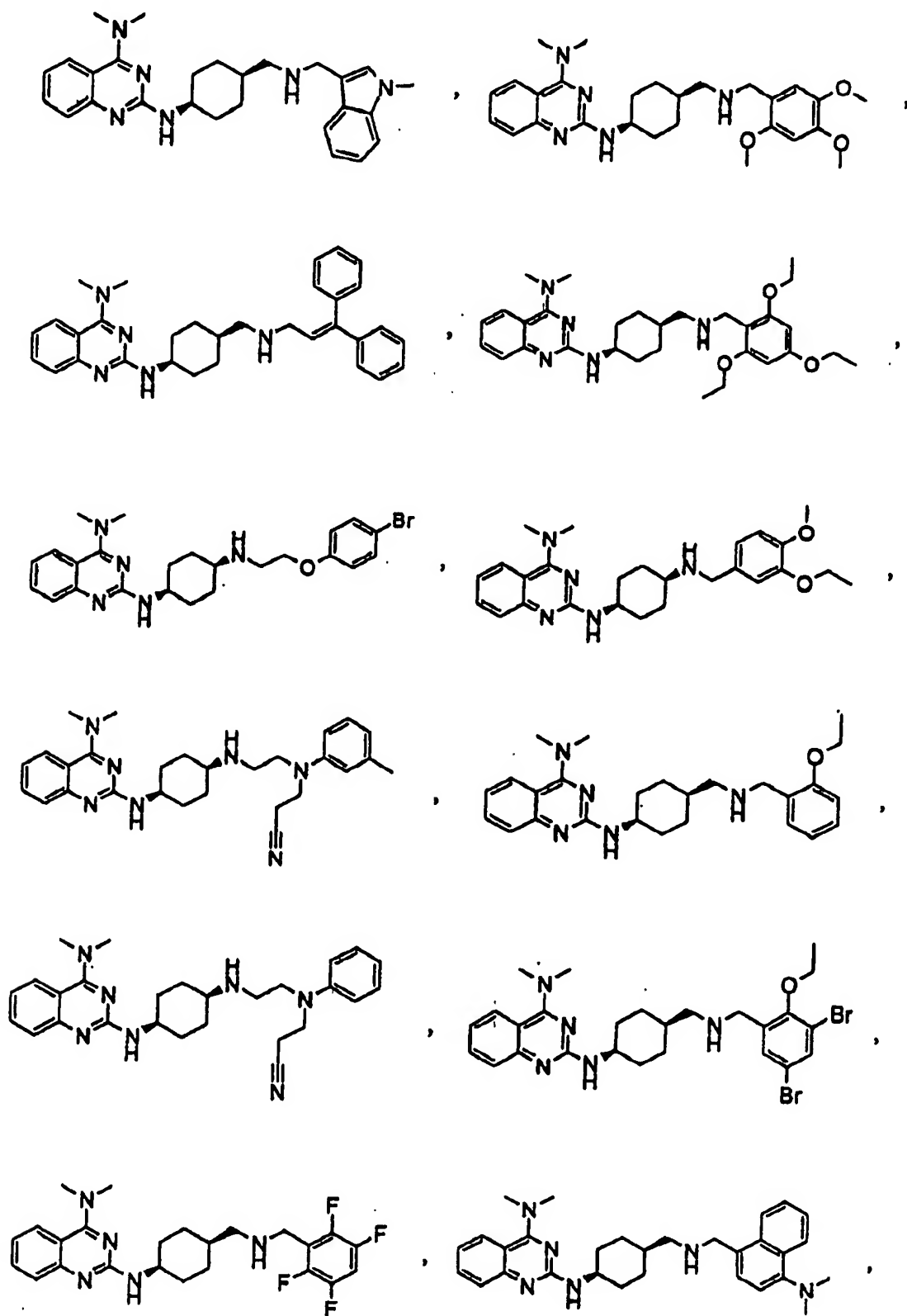




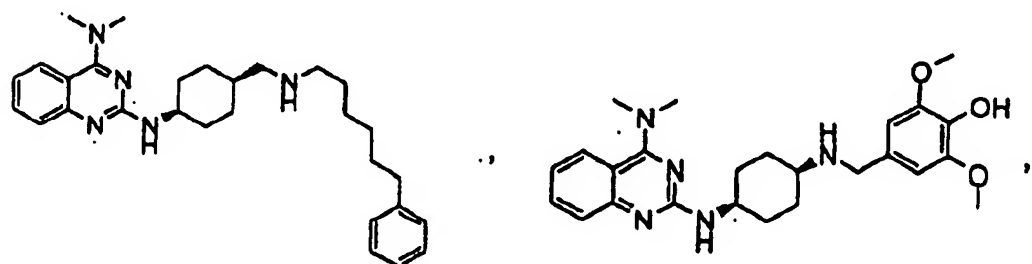
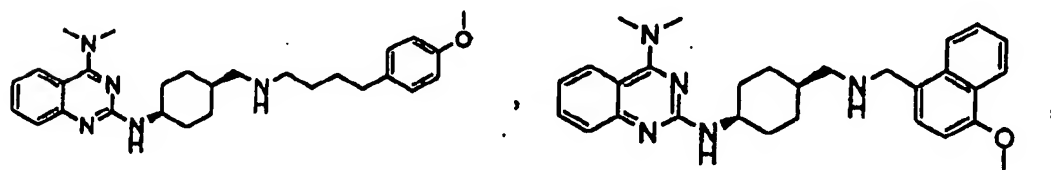
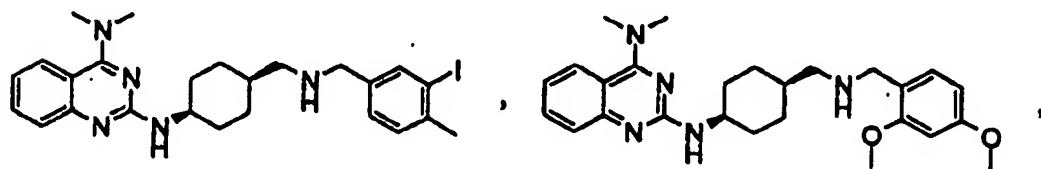
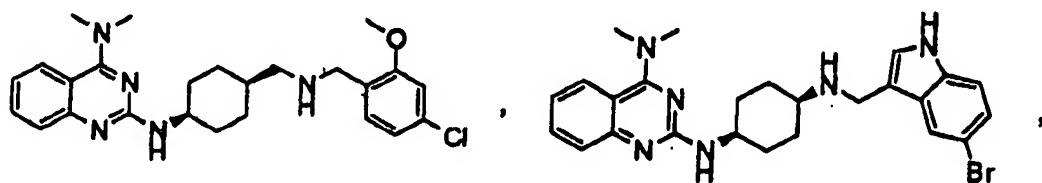
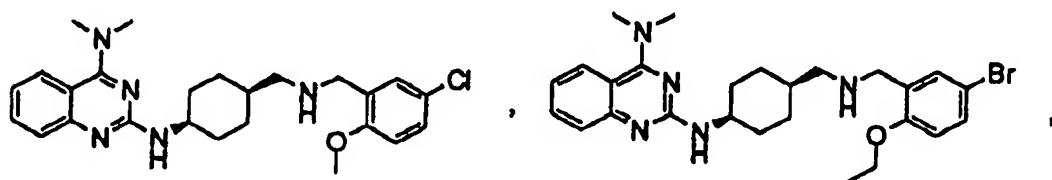
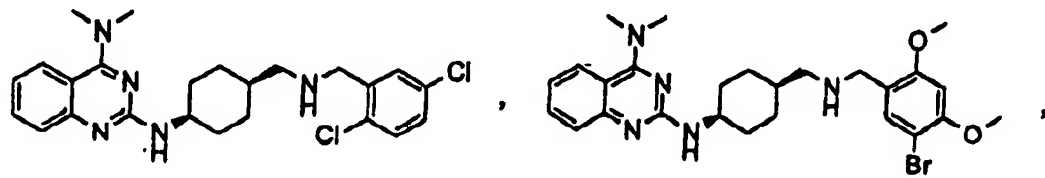


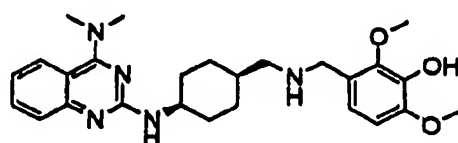
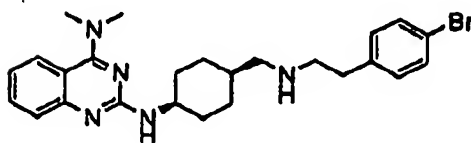
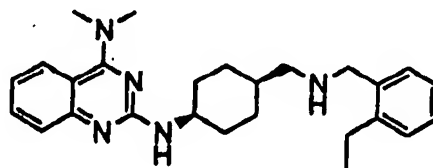
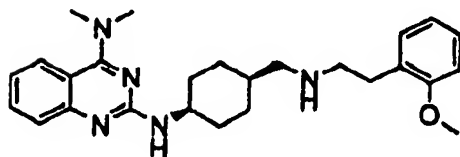
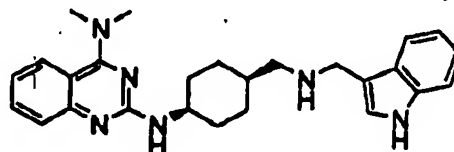
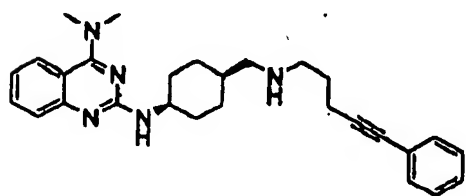
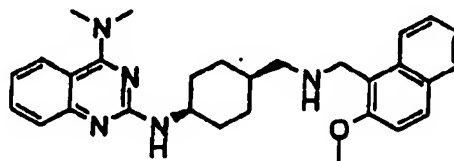
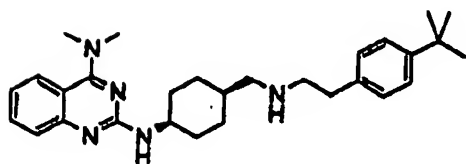
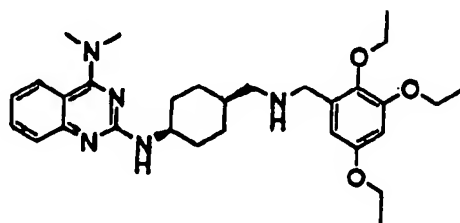
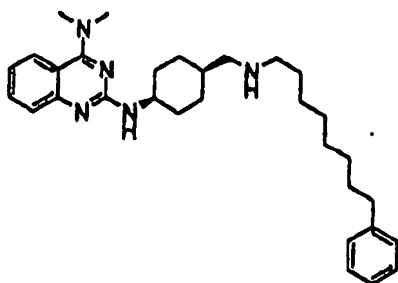
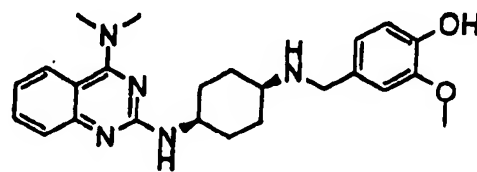
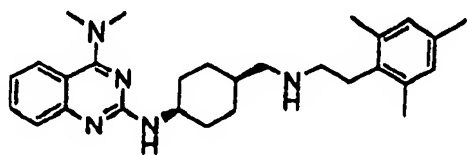


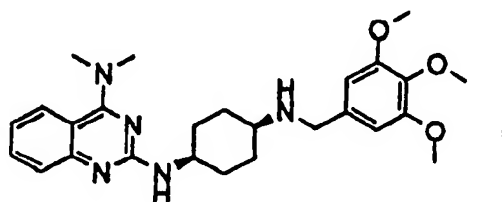
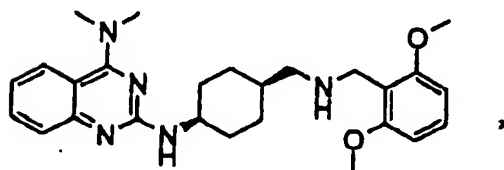
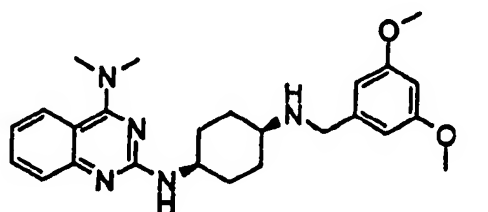
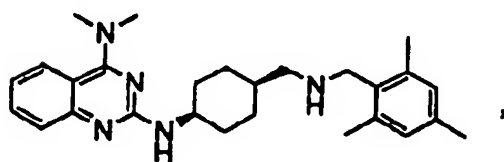
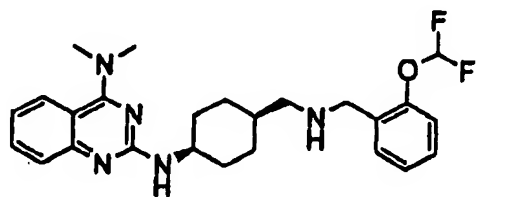
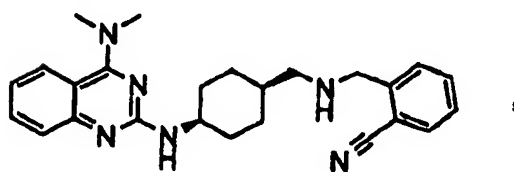
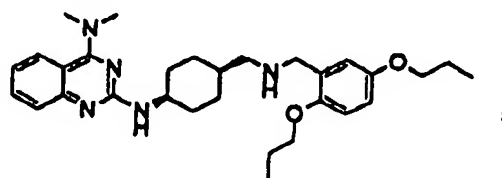
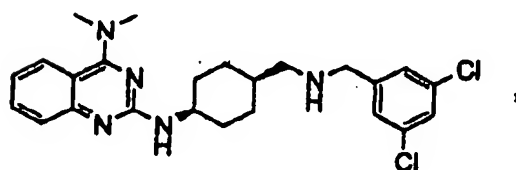
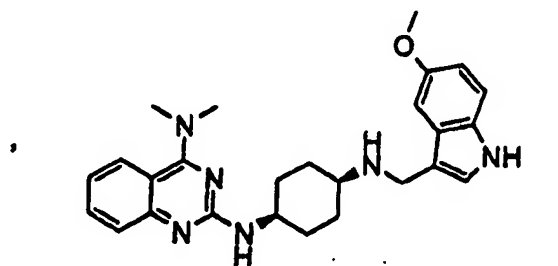
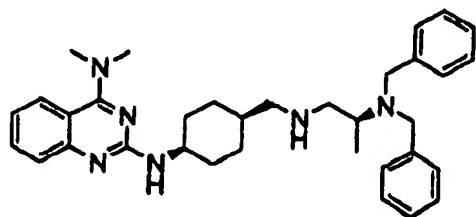
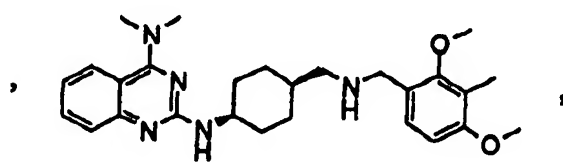
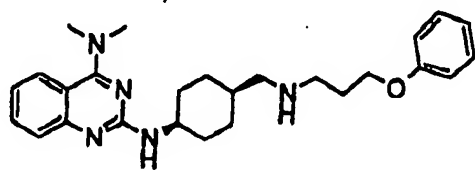


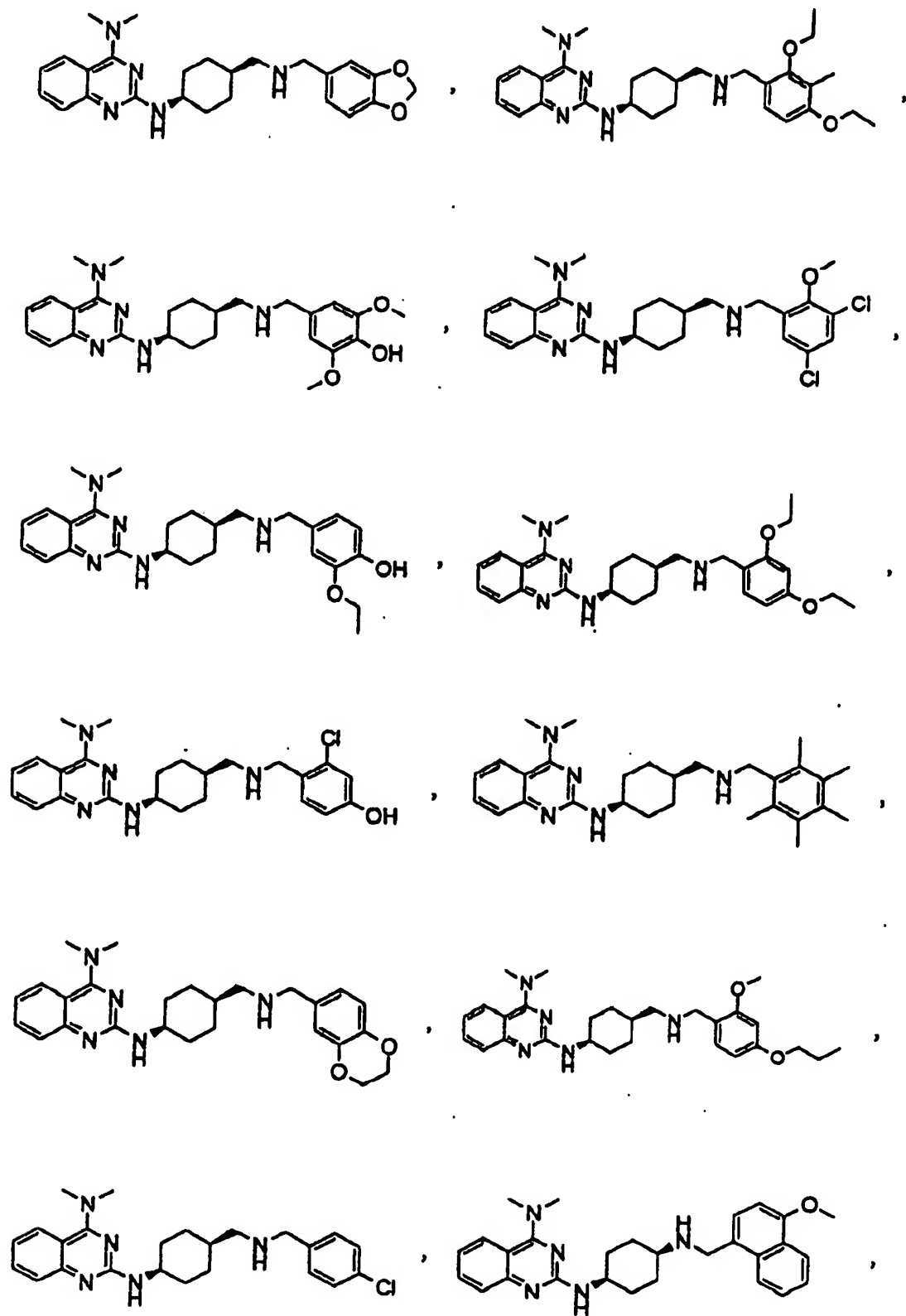


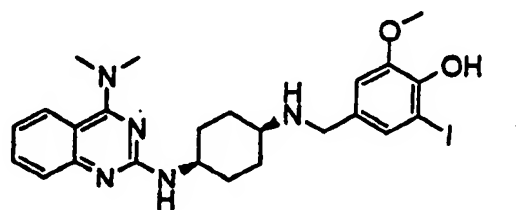
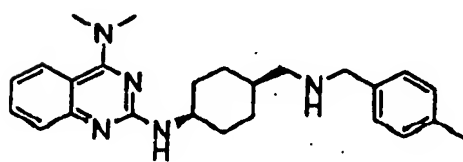
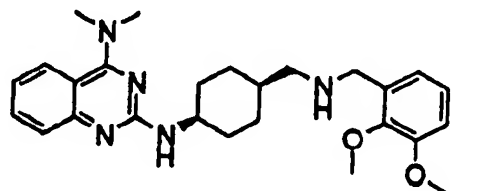
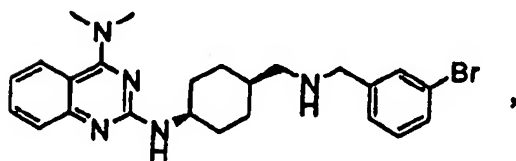
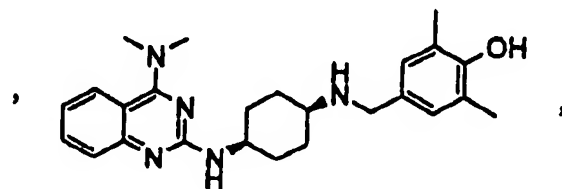
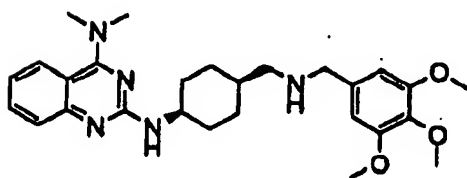
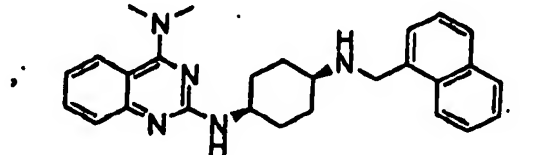
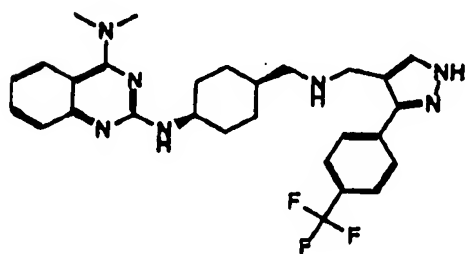
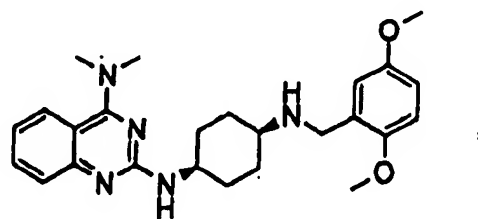
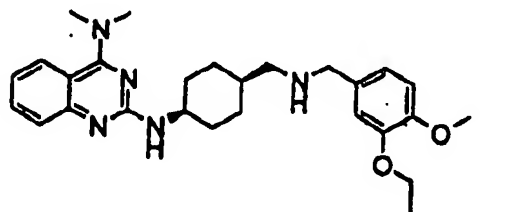
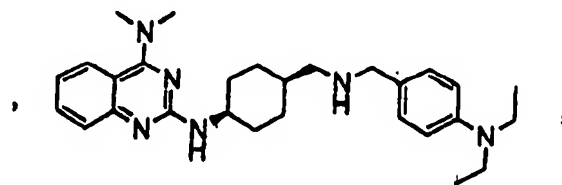
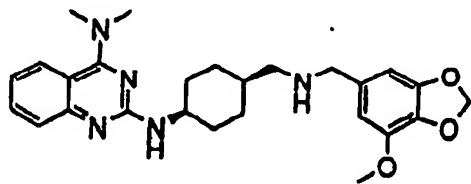


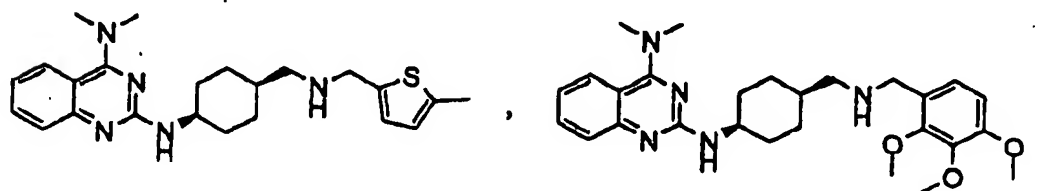
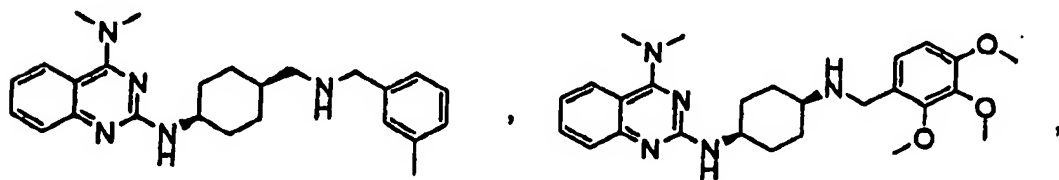
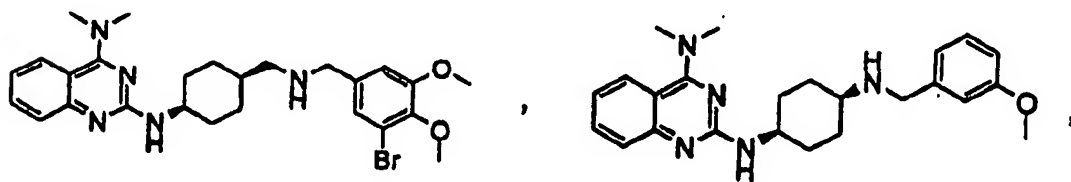
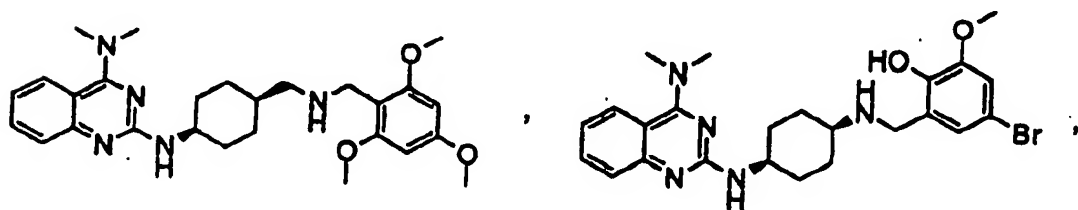
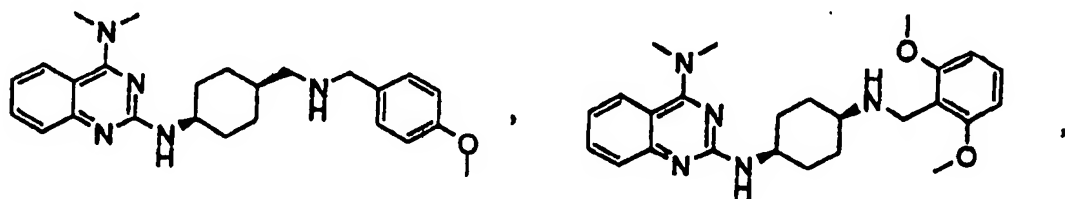
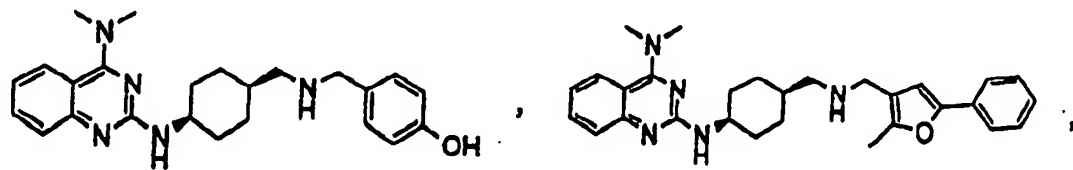


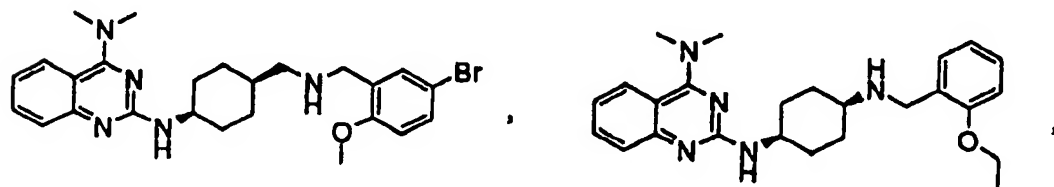
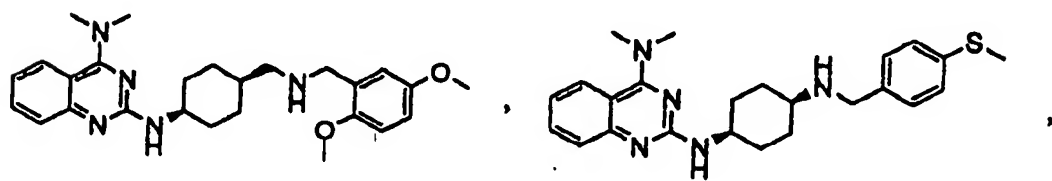
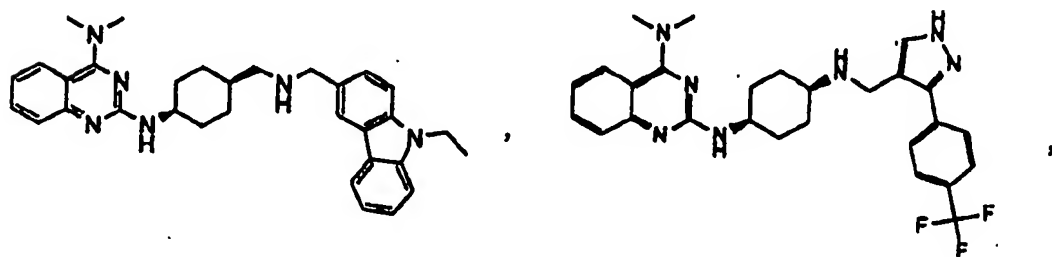
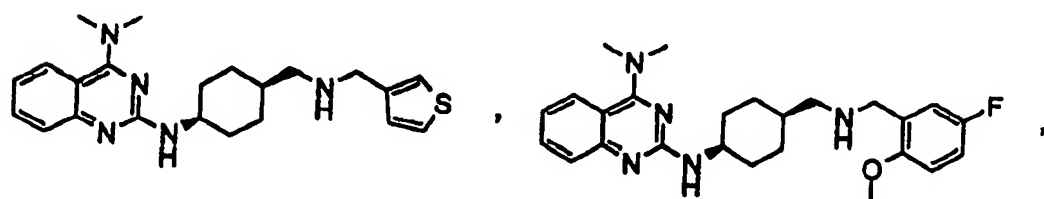
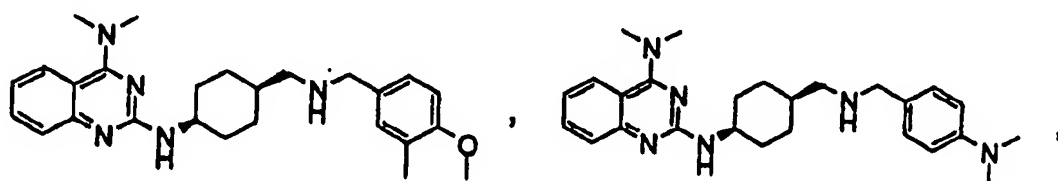
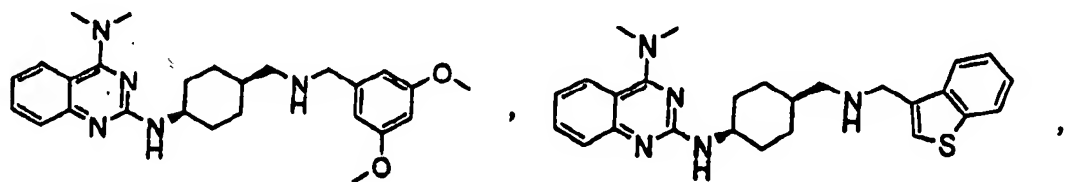


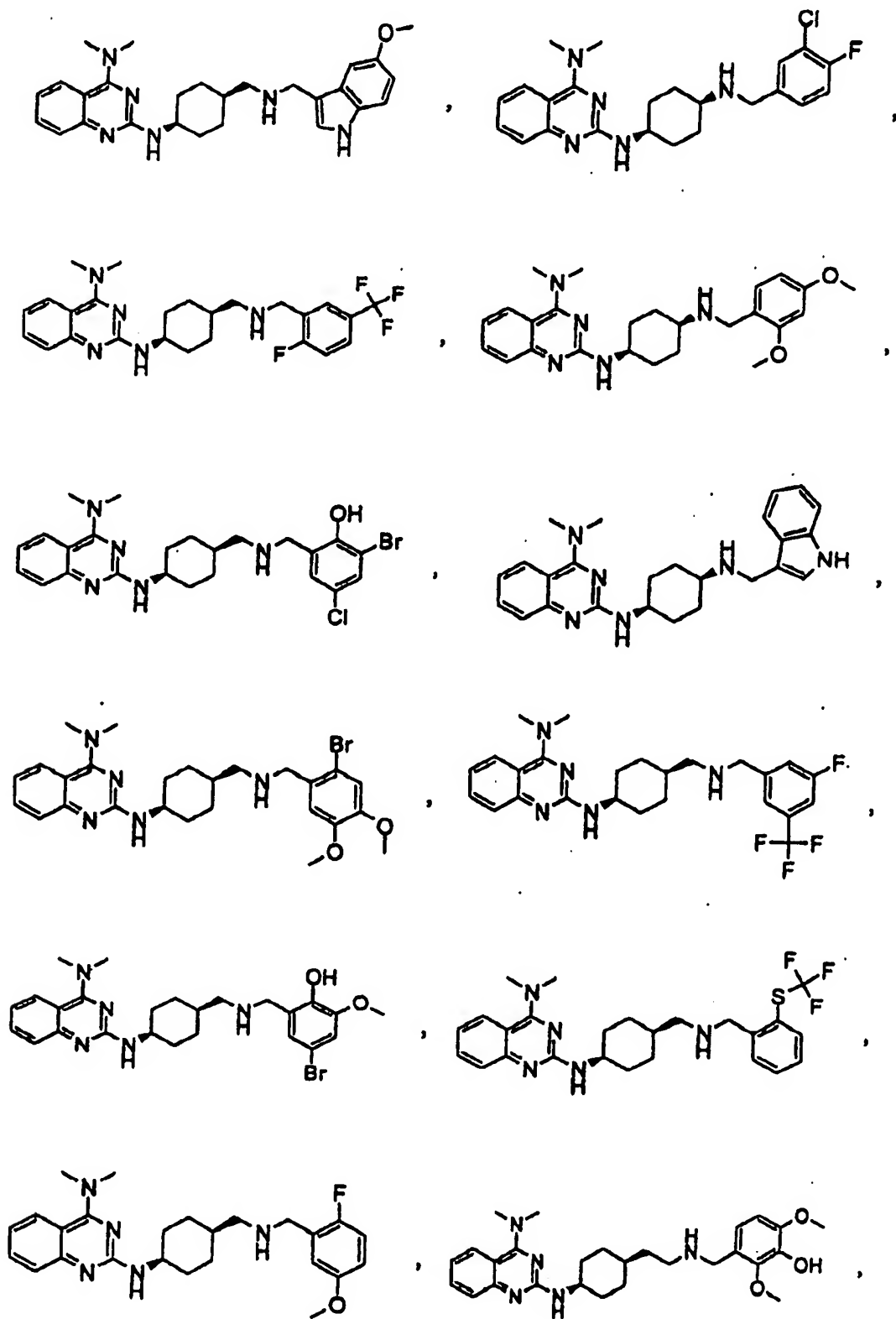




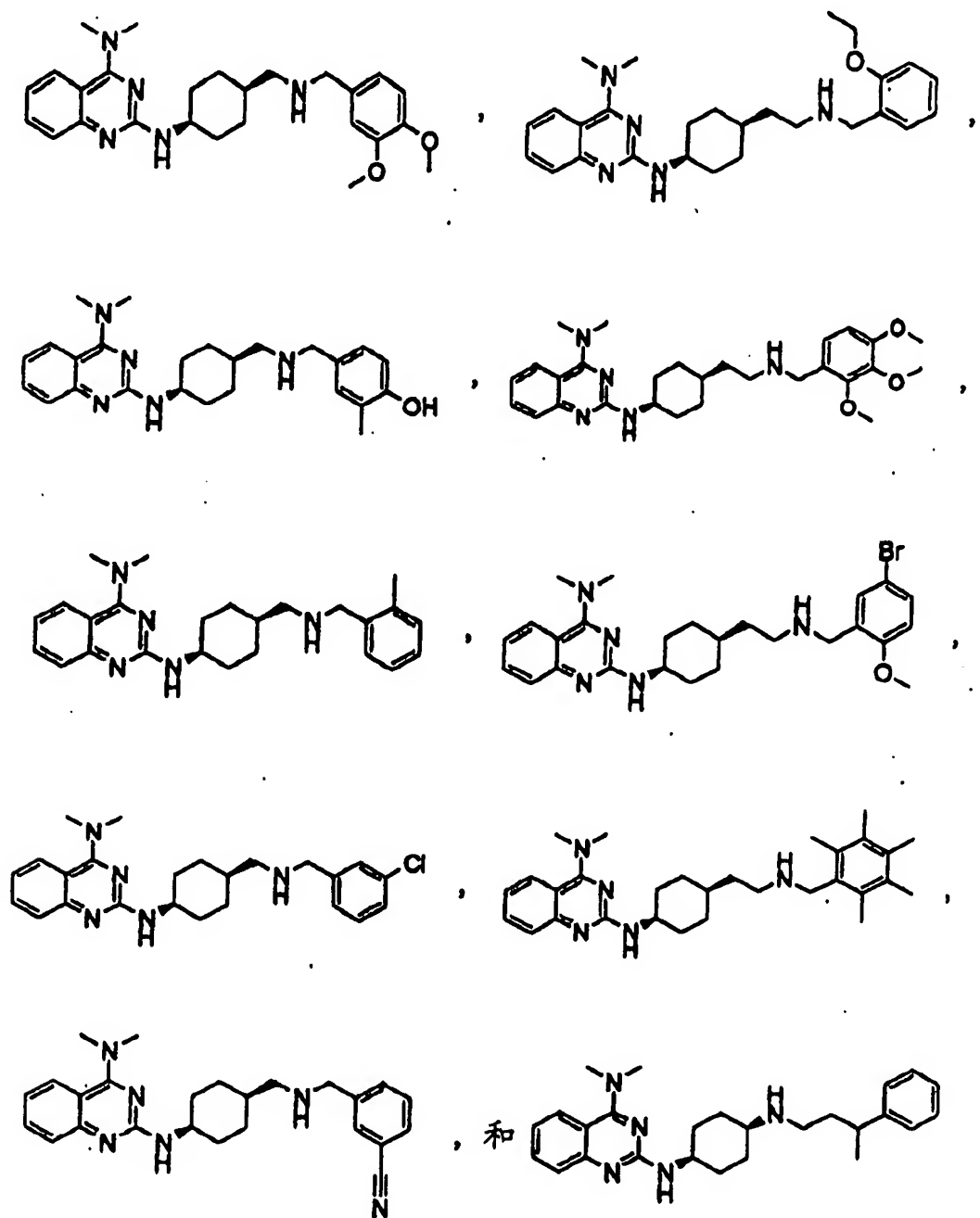












14. 权利要求 1 的化合物或其盐, 其中 Q 为式 II 的基团;

R<sub>1</sub> 为

(i) C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub> 烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub> 烷基:

5 卤素; 碳环基; 碳环芳基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基: 卤素、硝基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基、卤化 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基和卤化 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基;

(ii) C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> 烯基; 碳环芳基取代的 C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> 烯基;

10 (iii) 碳环芳基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基:

卤素; 氰基; 硝基; C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基; 被一个或多个独立选自卤素和氧代的取代基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基; C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> 烯基; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基: 卤素、杂环基和卤化杂环基; 碳环芳氧基; 被一个或多个独立选自卤素和硝基的取代基取代的碳环芳氧基; 杂环基氧基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基氧基: 卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基和卤化 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基羰基; 单-或二-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基氨基; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基羰基氨基; 碳环芳基重氨基; 单-或二-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基氨基取代的碳环芳基重氨基;

20 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基磺酰基; 碳环芳基;

(iv) 杂环基或被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基:

卤素; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基:

25 卤素; 氧代; 碳环芳基羰基氨基; 卤化碳环芳基羰基氨基; 杂环基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基: 卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基和卤化 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基;

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基羰基氨基; 碳环芳基磺酰基; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>

烷氧基羰基；碳环芳基；卤化碳环芳基；杂环基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基：卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基和卤化 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基；

Y 为-S(O)<sub>2</sub>-；

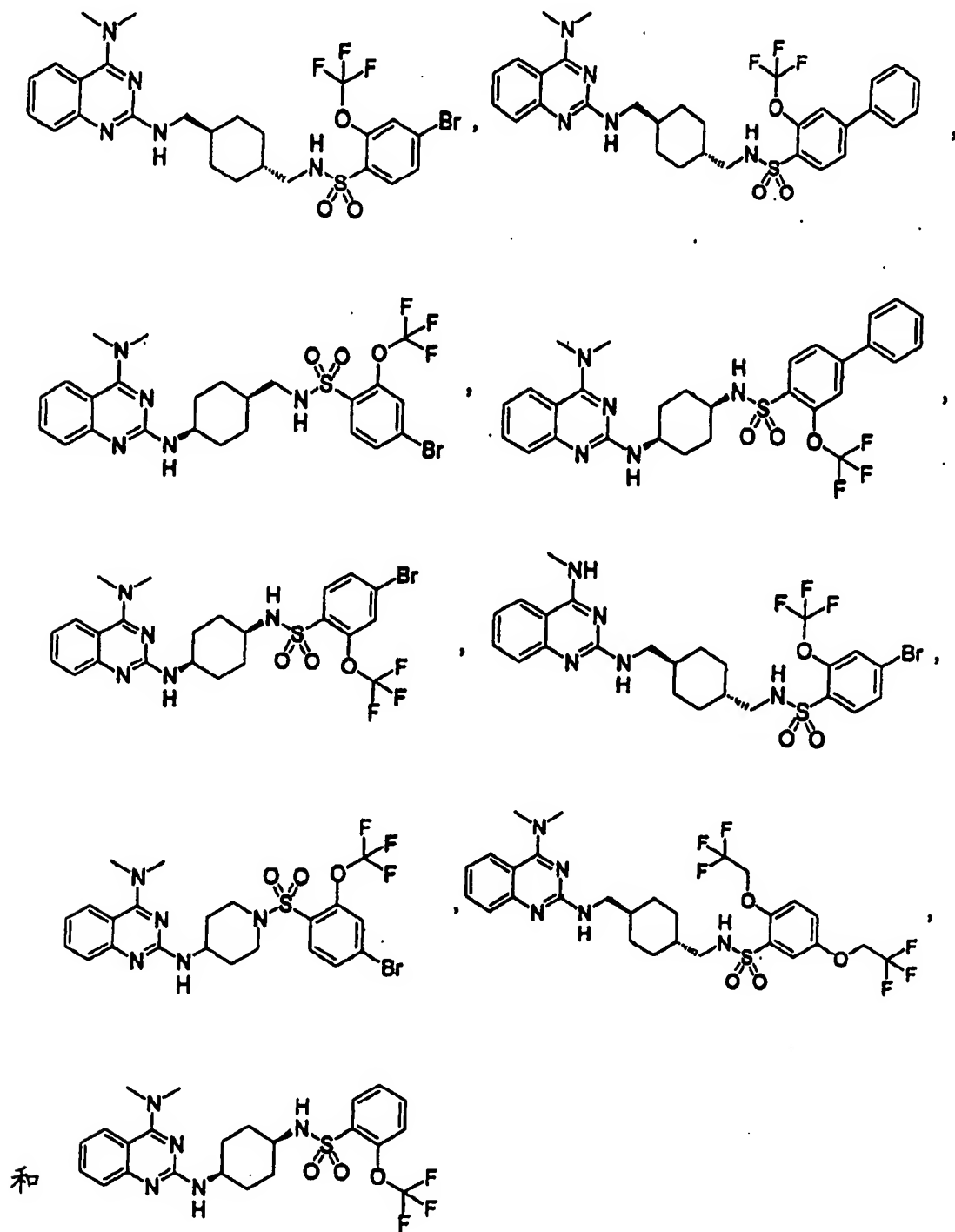
5 其中碳环芳基为苯基、联苯基或萘基；

碳环基为 7,7-二甲基-2-氧代-二环[2.2.1]庚基；

杂环基为 1,2,3,4-四氢-异喹啉基、1,2,3-噻二唑基、1H-吡咯基；  
苯并[2,1,3]噁二唑基、苯并[b]噻吩基、呋喃基、咪唑基、异噁唑基、  
吡唑基、吡啶基、喹啉基、噻唑基或噻吩基；

10 卤素为氟、氯、溴或碘。

15. 权利要求 14 的式 I 化合物，所述化合物选自以下的化合物或其可能的盐：



16. 权利要求 1 的化合物或其盐, 其中 Q 为式 II 的基团;

$R_1$  选自 H、 $-\text{CO}_2^t\text{Bu}$  或  $-\text{CO}_2\text{Bn}$  (Bn 为苄基);

$R_2$  为甲基氨基或二甲基氨基;

L 选自式 XX-XXII 的基团;

5 Y 为单键.

17. 一种调节 G-蛋白受体 SLC-1 的方法, 该方法包括使所述 SLC-1 与 MCH 受体拮抗剂接触的步骤。

18. 一种调节 G-蛋白受体 SLC-1 的方法, 该方法包括使所述 SLC-1 与权利要求 1-16 的化合物接触的步骤。

10 19. 一种预防或治疗需要这种治疗的哺乳动物肥胖、肥胖相关性疾病、焦虑症或抑郁症的方法, 该方法包括给予哺乳动物治疗有效量的权利要求 1-16 任一项的化合物。

20. 一种药用组合物, 该组合物包含治疗有效量的权利要求 1-16 任一项的化合物以及药学上可接受的载体。

15

## MCH 受体拮抗剂

## 5 发明领域

本发明涉及用作 MCH 受体拮抗剂的化合物以及这些化合物在药用组合物中的应用。

## 发明背景

10 黑色素聚集激素(MCH)是一种环肽,已经确定其为孤儿 G-蛋白偶联受体 SLC-1 的内源性配体。参见例如 Shimomura 等, Biochem. Biophys. Res. Commun. 261, 622-26 (1999)。各种研究表明, MCH 的作用是作为神经递质/神经调节剂改变许多行为反应,例如饮食习惯。例如,已经报道给大鼠注射 MCH 增加食物摄取量。报道表明,缺乏  
15 MCH 的遗传工程小鼠体重降低而代谢升高。参见 Saito 等, TEM, vol. 11, 299 (2000)。因此,文献表明,发现与 SCL-1 表达细胞互作的 MCH 拮抗剂可用于开发肥胖疗法。参见 Shimomura 等, Biochem. Biophys. Res. Commun. 261, 622-26 (1999)。

G 蛋白偶联受体(GPCR)具有共同结构基序。所有这些受体具有的 7 个序列(含有 22-24 个疏水氨基酸),所述 7 个序列形成 7 个 $\alpha$ 螺旋,每个 $\alpha$ 螺旋均跨越细胞膜。第 4 个和第 5 个跨细胞螺旋在膜外侧通过一条氨基酸链(形成一个较大的环)连接起来。另一个主要由疏水氨基酸组成的较大的环在膜外侧连接第 5 个和第 6 个跨膜螺旋。受体的羧基末端位于细胞内,氨基末端位于细胞外间隙。人们认为,  
20 连接第 5 个和第 6 个螺旋的环以及羧基末端与 G 蛋白相互作用。目前, G 蛋白包括 Gq、Gs、Gi 和 Go,认为它们是与 GPCR 互作的可能蛋白。

在生理条件下, GPCR 在细胞膜上存在处于平衡的两种不同状

态或构象：“失活”态和“活性”态。失活状态的受体不能参与细胞内转导途径产生生理反应。受体构象变为活性状态则可参与转导途径并产生生物反应。

5 受体可以通过内源性配体或外源性激动剂配体稳定在活性状态。最新的发现，包括但不限于对受体氨基酸序列的修饰，提供了稳定活性状态构象的非配体替代机制。这些方法通过刺激配体结合受体的效应有效稳定受体处于活性状态。这种配体非依赖性方法的稳定称为“组成型受体激活”。相反，拮抗剂在激动剂结合的同位点竞争性结合受体，但是并不激活活性型受体始动的细胞内反应，  
10 因此，抑制激动剂的细胞内反应。

已经报道一些 2-氨基喹唑啉衍生物为 NPY 拮抗剂，认为它们可有效治疗多种 NPY 受体亚型 Y5 相关性病症和疾病。参见 PCT 专利申请 97/20823。还发现喹唑啉衍生物因为增强抗肿瘤活性而非常有用。参见 PCT 专利申请 92/07844。

15 近来，我们对人类肥胖的认识取得了很大进展。以前，肥胖被认为是在存在食品诱人条件下不恰当摄食的有害反应。关于动物肥胖模型、人类和动物的生物化学变化、人类接受肥胖的心理和文化因素的复杂相互作用的研究表明，这种人类疾病存在多个层面，而且有生物学体系作为基础。因此，几乎可以肯定的是，肥胖是多因素的，存在不同类型肥胖。MCHR1 拮抗剂不仅在啮齿类动物具有有效持久的抗肥胖作用，而且也有令人惊奇的抗抑郁和抗焦虑特性  
20 (Borowsky 等, Nature Medicine, 8, 825-830, 2002)。已经报道 MCHR1 拮抗剂在啮齿动物模型(例如社会交往、强迫游泳试验和超声发声)中具有抗抑郁和抗焦虑作用。这些发现表明，MCHR1 拮抗剂可用于治疗多种原因性肥胖患者。而且，MCHR1 拮抗剂不仅可用于治疗肥胖患者，而且可用于治疗抑郁和焦虑患者。这些优势使其不同于 NPY 受体拮抗剂，可以预见 NPY 受体拮抗剂具有致焦虑样作用，因为 NPY 本身具有抗焦虑样作用。  
25

此外,认为肥胖是一种慢性疾病,可能长期治疗是一种更引人注目的观点。在这方面,引人注目的是,去除 MCH 导致 hypophagia 和消瘦(Shimada 等, *Nature*, 396, 670-674, 1998)。相反, NPY (Erickson 等, *Nature*, 381, 415-418, 1996)以及 Y1 (Pedrazzini 等, *Nature* 5 *Medicine*, 4, 722-726, 1998)和 Y5 受体(Marsh 等, *Nature Medicine*, 4, 718-721, 1998)破坏的小鼠保持体重稳定或者稍微肥胖。鉴于以上报道, MCHR1 拮抗剂较 Y1 或 Y5 受体拮抗剂在长期治疗肥胖患者上更富有吸引力。

越来越多的儿童和青少年超重。尽管不是所有超重儿童一定会成为超重成人,但是,儿童肥胖不断增加可能使得成年人肥胖越来越多。成年人群高肥胖率和国民越来越多肥胖的可能性要求重新考查这种疾病的健康影响作用。参见, *Health Implications of Obesity*, NIH Consens. Statement Online 1985 Feb 11-13; 5(9): 1-7。

“临床肥胖”的指标为相对于瘦体重的超重,定义为体重超过理想体重的 20%。最近的评估研究提示,2 个美国成年人中就有 1 人是临床肥胖,与过去 10 年相比增加了 25%。Flegal M.D.等, 22 *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disor.* 39 (1998)。超重和临床肥胖是全球性主要健康问题,尤其是因为临床肥胖常常伴有许多并发症,即高血压和 II 型糖尿病,它们又可引起冠状动脉疾病、中风、糖尿病晚期并发症和早逝。(参见例如, Nishina P. M.等, 43 *Metab.* 554 (1994))。

尽管肥胖的病因性机制需要进一步阐明,但是这种机制的最终作用是导致能量摄入和消耗失衡。遗传因素和环境因素均可能与肥胖发生有关,包括过量能量摄入、体力活动减少、代谢及内分泌异常。

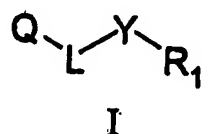
药物治疗超重和临床肥胖不仅对它们本身非常重要,而且可能预防例如肥胖相关性其它疾病以及增强良好的“自我”感觉,这是超重或临床肥胖个体在体重明显降低后常有的良好感觉。根据以上论述,显而易见的是,帮助治疗这类疾病的化合物是有用的,而且



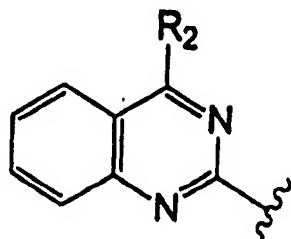
可以促进研究和临床医学。本发明涉及以上目标以及其它重要目标。

### 发明概述

本发明一方面涉及下式 I 化合物或其药学上可接受的盐或前体  
5 药物:

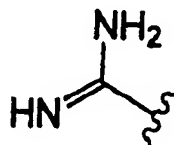


其中 Q 为



II

或



III

R<sub>1</sub> 为

(i) C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub> 烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub> 烷基:

卤素; 羟基; 氧代; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基; 碳环芳基、杂环基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基取代的杂环基; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基羰氧基; 碳环基氧基; 碳环芳氧基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳氧基:

卤素; 硝基; 碳环芳基; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基取代的碳环芳基; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基:

氧代; 单-或二-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基氨基; 碳环芳基取代的单-或二-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基氨基; 卤化碳环芳基取代的单-或二-

$C_1$ - $C_3$  烷基氨基; 碳环芳基羰基氨基; 卤化碳环芳基羰基氨基;

5 杂环基氧基;  $C_1$ - $C_3$  烷基取代的杂环基氧基; 取代的杂环基-亚乙基氨基氧基;  $C_1$ - $C_3$  烷氧基羰基; 碳环芳基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷氧基羰基; 单-或二- $C_1$ - $C_3$  烷基氨基羰基; 单-或二- $C_1$ - $C_3$  烷基氨基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的单-或二- $C_1$ - $C_3$  烷基氨基: 氰基、碳环芳基、杂环基; 单-或二-碳环芳基氨基; 被独立选自羟基和  $C_1$ - $C_3$  烷基的一个或多个取代基取代的单-或二-碳环芳基氨基;  $C_1$ - $C_3$  烷基羰基氨基; 10 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷基羰基氨基:  $C_1$ - $C_3$  烷基羰基氨基、碳环芳基羰基氨基、杂环基;  $C_1$ - $C_4$  烷氧基羰基氨基; 杂环基羰基氨基; 碳环芳基磺酰基氨基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基磺酰基氨基: 硝基、 $C_1$ - $C_3$  烷基、单-或二- $C_1$ - $C_3$  烷基氨基;  $C_1$ - $C_3$  烷15 硫基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷硫基:

单-或二-碳环芳基氨基羰基; 卤化单-或二-碳环芳基氨基羰基; 单-或二-碳环芳基氨基; 卤化单-或二-碳环芳基氨基; 碳环芳基; 被独立选自卤素和  $C_1$ - $C_3$  烷氧基的一个或多个取代基取代的碳环芳基;

20 碳环芳硫基; 被独立选自卤素和  $C_1$ - $C_3$  烷基的一个或多个取代基取代的碳环芳硫基; 碳环芳基磺酰基; 卤化碳环芳基磺酰基; 杂环基硫基; 被独立选自硝基和  $C_1$ - $C_3$  烷基的一个或多个取代基取代的杂环基硫基;  $C_3$ - $C_6$  环烷基;  $C_1$ - $C_3$  烷基取代的  $C_3$ - $C_6$  环烷基;  $C_3$ - $C_6$  环烯基; 碳环基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环基:

25 卤素;  $C_1$ - $C_3$  烷基;  $C_1$ - $C_3$  烷氧基;  $C_2$ - $C_3$  烯基; 碳环芳基取代的  $C_2$ - $C_3$  烯基; 被  $C_1$ - $C_3$  烷基亚硫酰基取代的碳环芳

- 基取代的  $C_2-C_3$  烯基;
- 碳环芳基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基:
- 5 卤素; 羟基; 硝基;  $C_1-C_4$  烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1-C_4$  烷基:
- 卤素; 羟基; 氧代; 碳环芳基; 杂环基; 单-或二-碳环芳基氨基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的单-或二-碳环芳基氨基: 卤素、硝基、 $C_1-C_3$  烷基、 $C_1-C_3$  烷氧基和卤化  $C_1-C_3$  烷氧基;
- 10  $C_1-C_4$  烷氧基; 被一个或多个独立选自卤素和碳环芳基的取代基取代的  $C_1-C_4$  烷氧基; 碳环芳氧基;  $C_1-C_3$  烷氧基羰基;  $C_1-C_3$  烷基羰氧基; 单-或二- $C_1-C_3$  烷基氨基; 单-或二-碳环芳基氨基; 卤化单-或二-碳环芳基氨基; 单-或二-碳环芳基氨基羰基; 被一个或多个独立选自以下的
- 15 的取代基取代的单-或二-碳环芳基氨基羰基:
- 卤素、硝基、 $C_1-C_3$  烷基、 $C_1-C_3$  烷氧基和卤化  $C_1-C_3$  烷氧基;
- 巯基;  $C_1-C_3$  烷硫基; 卤化  $C_1-C_3$  烷硫基;  $C_1-C_3$  烷基磺酰基;  $C_3-C_6$  环烷基; 碳环芳基; 杂环基;
- 20 杂环基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基:
- 羟基;  $C_1-C_3$  烷基; 碳环芳基取代的  $C_1-C_3$  烷基;  $C_1-C_3$  烷氧基; 碳环芳基取代的  $C_1-C_3$  烷氧基; 碳环芳基; 卤化碳环芳基;
- 25 (ii)  $C_2-C_8$  烯基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_2-C_8$  烯基:
- 卤素; 氧代;  $C_1-C_3$  烷氧基; 碳环芳基取代的  $C_1-C_3$  烷氧基;
- 碳环芳基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环

芳基:

卤素; 羟基; 硝基;  $C_1$ - $C_3$  烷基; 卤化  $C_1$ - $C_3$  烷基;  $C_1$ - $C_3$  烷氧基; 卤化  $C_1$ - $C_3$  烷氧基;

杂环基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基:

羟基; 硝基;  $C_1$ - $C_3$  烷基;  $C_1$ - $C_3$  烷氧基;

(iii)  $C_2$ - $C_4$  炔基; 碳环芳基取代的  $C_2$ - $C_4$  炔基;

(iv)  $C_3$ - $C_6$  环烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_3$ - $C_6$  环烷基:

$C_1$ - $C_3$  烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷基: 羟基、氧代和碳环芳基; 单-或二- $C_1$ - $C_3$  烷基氨基; 碳环芳基取代的单-或二- $C_1$ - $C_3$  烷基氨基; 碳环芳基羰基氨基; 碳环芳基;

(v)  $C_3$ - $C_6$  环烯基;  $C_1$ - $C_3$  烷基取代的  $C_3$ - $C_6$  环烯基;

(vi) 碳环基; 被一个或多个独立选自羟基和硝基的取代基取代的碳环基;

(vii) 碳环芳基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基:

卤素; 羟基; 氨基; 硝基;  $C_1$ - $C_9$  烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_9$  烷基:

卤素; 羟基; 氧代;  $C_1$ - $C_3$  烷氧基; 碳环芳氧基; 单-或二- $C_1$ - $C_3$  烷基氨基-N-氧基; 单-或二- $C_1$ - $C_3$  烷基氨基; 碳环芳基取代的单-或二- $C_1$ - $C_3$  烷基氨基; 单-或二-碳环芳基氨基; 碳环基亚氨基; 碳环芳基取代的碳环基亚氨基; 单-或二-碳环芳基氨基;  $C_1$ - $C_3$  烷氧基取代的单-或二-碳环芳基氨基; 单-或二-碳环芳基氨基羰基;  $C_1$ - $C_3$  烷氧基取代的单-或二-碳环芳基氨基羰基; 碳环芳基; 被一个或多个独立选自卤素、 $C_1$ - $C_3$  烷基和卤化  $C_1$ - $C_3$  烷基的取

- 代基取代的碳环芳基；杂环基； $C_1$ - $C_3$  烷基取代的杂环基；
- $C_2$ - $C_3$  烯基；碳环芳基取代的  $C_2$ - $C_3$  烯基； $C_1$ - $C_9$  烷氧基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_9$  烷氧基：
- 5        羟基；卤素；羧基；单-或二- $C_1$ - $C_3$  烷基氨基；碳环芳基；卤化碳环芳基；杂环基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基：
- 卤素；杂环基；被一个或多个独立选自卤素、 $C_1$ - $C_3$  烷基和卤化  $C_1$ - $C_3$  烷基的取代基取代的杂环基；
- 10         $C_2$ - $C_3$  烯基氧基； $C_1$ - $C_3$  烷基羰氧基；碳环芳氧基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳氧基：卤素、硝基、 $C_1$ - $C_4$  烷基、卤化  $C_1$ - $C_4$  烷基和  $C_1$ - $C_3$  烷氧基；杂环基氧基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基氧基：卤素、 $C_1$ - $C_3$  烷基和卤化  $C_1$ - $C_3$  烷基；(碳环芳基) $S(O)_2O$ ；羧基；
- 15         $C_1$ - $C_3$  烷氧基羰基；单-或二- $C_1$ - $C_3$  烷基氨基羰基；碳环芳基取代的单-或二- $C_1$ - $C_3$  烷基氨基羰基；单-或二-碳环芳基氨基羰基； $C_1$ - $C_3$  烷基取代的单-或二-碳环芳基氨基羰基；氨基；单-或二- $C_1$ - $C_4$  烷基氨基；氰基取代的单-或二- $C_1$ - $C_4$  烷基氨基；单-或二-碳环芳基氨基； $C_1$ - $C_3$  炔基羰基氨基；碳环芳基取代的  $C_1$ - $C_3$  炔基羰基氨基；碳环芳基磺酰基氨基； $C_1$ - $C_3$  烷基取代的碳环芳基磺酰基氨基；(碳环芳基) $NHC(O)NH$ ； $C_1$ - $C_3$  烷氧基取代的(碳环芳基) $NHC(O)NH$ ；卤化  $C_1$ - $C_3$  烷氧基取代的(碳环芳基) $NHC(O)NH$ ；碳环芳基重氮基；单-或二- $C_1$ - $C_3$  烷基氨基取代的碳环芳基重氮基； $C_1$ - $C_3$  烷硫基；卤化
- 20         $C_1$ - $C_3$  烷硫基；碳环芳硫基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳硫基：卤素、氰基和  $C_1$ - $C_3$  烷基；杂环基硫基； $C_1$ - $C_3$  烷基磺酰基；单-或二- $C_1$ - $C_3$  烷基氨基磺酰基；碳环芳基；被一个或多个独立选自  $C_1$ - $C_7$  烷基和卤化  $C_1$ - $C_7$
- 25

烷基的取代基取代的碳环芳基；杂环基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基： $C_1$ - $C_3$  烷基、碳环芳基和卤化碳环芳基；

(viii) 杂环基；或被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基：

卤素；羟基；氰基；硝基； $C_1$ - $C_4$  烷基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基：

卤素；羟基；氧代； $C_1$ - $C_3$  烷基羰氧基；碳环芳基羰基氨基；卤化碳环芳基羰基氨基； $C_1$ - $C_3$  烷氧基羰基； $C_1$ - $C_3$  烷硫基；碳环芳基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷硫基；卤化碳环芳基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷硫基；碳环芳基；被一个或多个独立选自卤素和硝基的取代基取代的碳环芳基；杂环基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基：卤素、 $C_1$ - $C_3$  烷基和卤化  $C_1$ - $C_3$  烷基；

$C_1$ - $C_3$  烷氧基；碳环芳基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷氧基；碳环芳氧基；被一个或多个独立选自卤素和  $C_1$ - $C_3$  烷基的取代基取代的碳环芳氧基；单-或二- $C_1$ - $C_3$  烷基氨基； $C_1$ - $C_4$  烷基羰基氨基； $C_1$ - $C_3$  烷硫基； $C_1$ - $C_3$  烯硫基；碳环芳硫基；卤化碳环芳硫基； $C_1$ - $C_3$  烷氧基羰基取代的碳环芳硫基；杂环基硫基； $C_1$ - $C_3$  烷基取代的杂环基硫基； $C_1$ - $C_3$  烷基磺酰基；碳环芳基磺酰基；卤化碳环芳基磺酰基； $C_1$ - $C_4$  烷基取代的碳环芳基磺酰基； $C_1$ - $C_3$  烷氧基羰基；碳环芳基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基：卤素、硝基、 $C_1$ - $C_3$  烷基、卤化  $C_1$ - $C_3$  烷基、 $C_1$ - $C_3$  烷氧基和卤化  $C_1$ - $C_3$  烷氧基；杂环基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基：卤素、 $C_1$ - $C_3$  烷基、卤化  $C_1$ - $C_3$  烷基、 $C_1$ - $C_3$  烷氧基和  $C_1$ - $C_3$  烷氧基羰基；

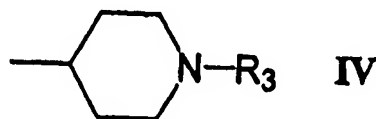
$R_2$  为 -NHNH<sub>2</sub>、-NHNHBoc、-N(R<sub>2a</sub>)(R<sub>2b</sub>)、吗啉代、4-乙酰基-哌嗪基

或 4-苯基-哌嗪基;

其中  $R_{2a}$  为 H 或  $C_1-C_3$  烷基;

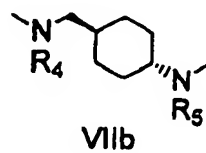
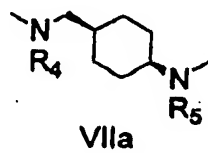
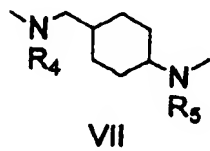
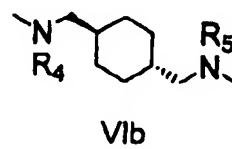
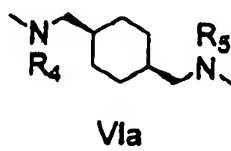
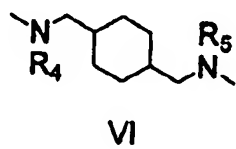
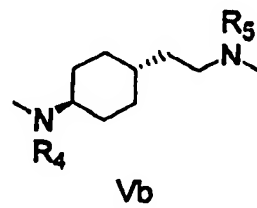
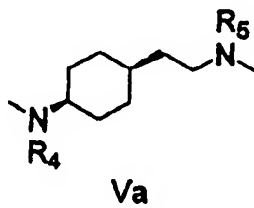
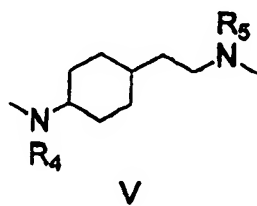
$R_{2b}$  为  $C_1-C_4$  烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1-C_4$  烷基:

- 5            羟基;  $C_1-C_3$  烷氧基; 氨基; -NHBoc;  $C_3-C_6$  环烷基; 碳环芳基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基: 卤素、 $C_1-C_3$  烷基、 $C_1-C_3$  烷氧基和  $-SO_2NH_2$ ; 杂环基;  $C_3-C_6$  环烷基; 碳环芳基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基: 卤素、 $C_1-C_3$  烷基和  $C_1-C_3$  烷氧基;
- 10           或下式 IV 的基团;

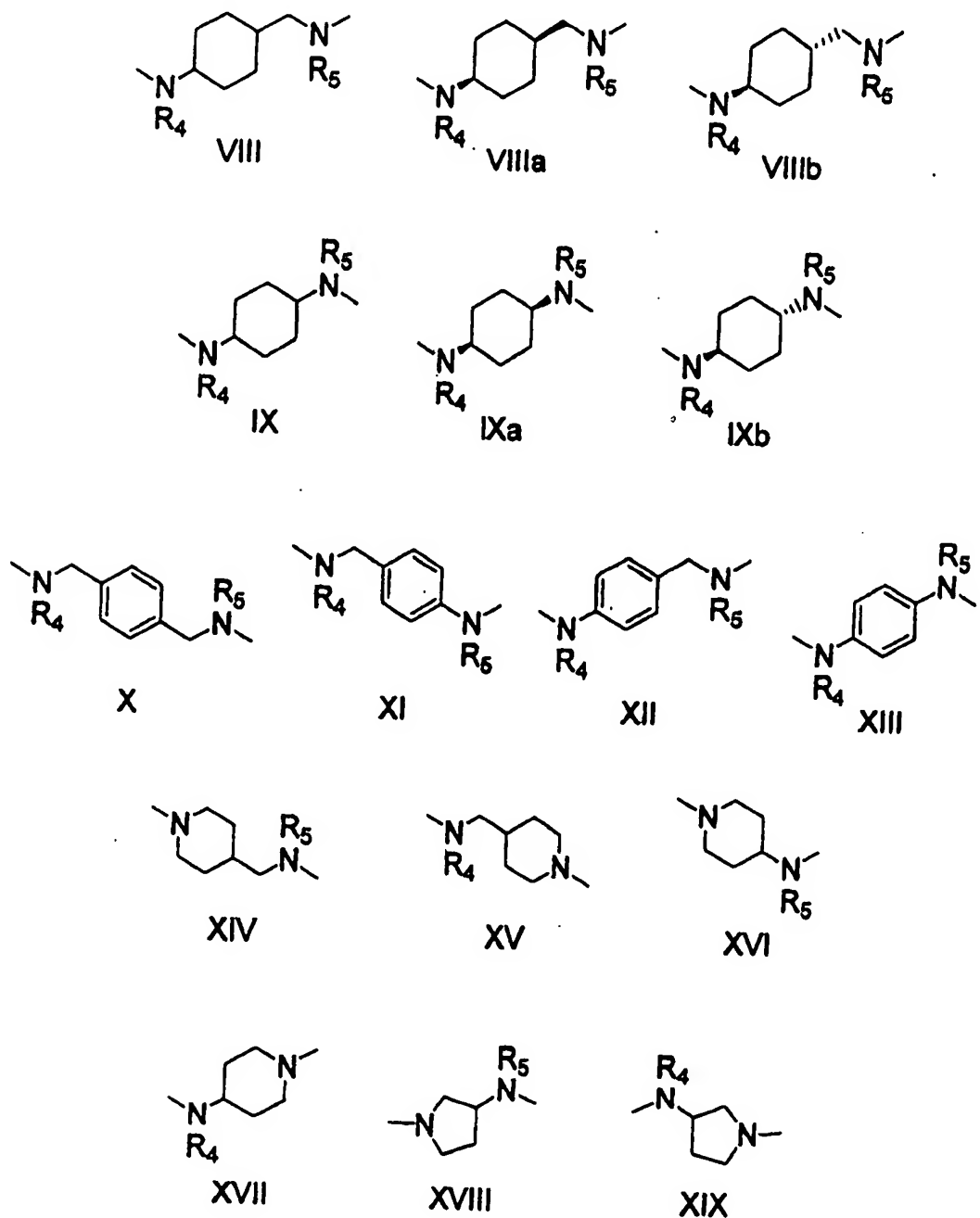


其中 Boc 为氨基甲酸叔丁酯;  $R_3$  为  $C_1-C_3$  烷基或被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1-C_3$  烷基: 碳环芳基、卤化碳环芳基和  $C_1-C_3$  烷氧基取代的碳环芳基;

- 15           L 选自式 V-XIX 的基团;







其中  $R_4$  为 H 或  $C_1$ - $C_3$  烷基;

$R_5$  为 H、 $C_1$ - $C_3$  烷基或取代的碳环芳基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷基;

5 Y 为  $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$  或  $-(CH_2)_m$ ;

m 为 0 或 1;

其中碳环芳基为苯基、萘基、蒽基、联苯基或菲基;

碳环基为 10,11-二氢-5-氧代-二苯并[a,d]环庚基、1-氧代-茚满基、

7,7-二甲基-2-氧代-二环[2.2.1]庚基、9H-芴基、9-氧代-芴基、茚基、蒽醌基、C-芴-9-叉、茚满基、茚基、1,2,3,4-四氢-萘基或二环[2.2.1]庚烯基(hepteny);

杂环基为 1,2,3,4-四氢-异喹啉基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-三唑基、  
 5 1,2-二氢-3-氧代-吡唑基、1,3,4-噻二唑基、1,3-二氧代-异吲哚基、1,3-二氧戊环基、1H-吲哚基、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶基、1H-吡咯基、1-氧代-3H-异苯并呋喃基、2,2',5',2"-三联噻吩基、2,2'-联噻吩基、2,3-二氢-1-氧代-异吲哚基、2,3-二氢苯并[1,4]二噁英基、2,3-二氢-苯并呋喃基、2,4-二氢-3-氧代-吡唑基、2H-苯并吡喃基、2-氧代-苯并吡喃基、  
 10 2-氧代-吡咯烷基、3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪基、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂庚因基、4H-苯并[1,3]二噁英基、4H-苯并吡喃基、4-氧代-1,5,6,7-四氢-吲哚基、4-氧代-3,4-二氢-2,3-二氮杂萘基、4-氧代-苯并吡喃基、9,10,10-三氧代-噻吨基、9H-吡唑基、9H-咕吨基、氮杂环丁烷基、苯并咪唑基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基、苯并[2,1,3]噁二唑基、苯并[b]噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、肉碱基、呋喃基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、咪唑基、异噻唑基、吗啉代、(2-或 3-)吗啉基、噁唑基、噁茂烷基、哌嗪基、哌啶基、piridyl、吡唑并[5,1-b]噻唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、喹啉基、喹喔啉基、噻唑烷基、噻唑基、噻吩基、硫杂茂烷基、2,3-二氢-苯并呋喃基、四氢-噻吩基或苯并呋喃基;  
 15 20

卤素为氟、氯、溴或碘。

本发明优选的化合物为这样的式 I 化合物，其中：

Q 为式 II 的基团；

25  $R_1$  为

(i)  $C_1$ - $C_{10}$  烷基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_{10}$  烷基：

卤素；氧代； $C_1$ - $C_3$  烷氧基；碳环芳基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷氧基；

$C_1$ - $C_3$  烷基羰氧基；碳环基氧基；碳环芳氧基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳氧基：

5 卤素；硝基； $C_1$ - $C_4$  烷基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基：氧代、碳环芳基羰基氨基和卤化碳环芳基羰基氨基；

10 杂环基氧基； $C_1$ - $C_3$  烷基取代的杂环基氧基；取代的杂环基-亚乙基氨基氧基； $C_1$ - $C_3$  烷氧基羰基；碳环芳基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷氧基羰基；单-或二- $C_1$ - $C_3$  烷基氨基羰基；单-或二-碳环芳基氨基；羟基取代的单-或二-碳环芳基氨基； $C_1$ - $C_3$  烷基羰基氨基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷基羰基氨基： $C_1$ - $C_3$  烷基羰基氨基、碳环芳基羰基氨基和杂环基； $C_1$ - $C_4$  烷氧基羰基氨基；杂环基羰基氨基；碳环芳基磺酰基氨基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基磺酰基氨基：硝基、 $C_1$ - $C_3$  烷基和单-或二- $C_1$ - $C_3$  烷基氨基； $C_1$ - $C_3$  烷硫基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷硫基：

15 单-或二-碳环芳基氨基羰基；卤化单-或二-碳环芳基氨基羰基；碳环芳基；被一个或多个独立选自卤素和  $C_1$ - $C_3$  烷氧基的取代基取代的碳环芳基；

20 碳环芳硫基；被一个或多个独立选自卤素和  $C_1$ - $C_3$  烷基的取代基取代的碳环芳硫基；碳环芳基磺酰基；卤化碳环芳基磺酰基；杂环基硫基；被一个或多个独立选自硝基和  $C_1$ - $C_3$  烷基的取代基取代的杂环基硫基； $C_3$ - $C_6$  环烷基； $C_1$ - $C_3$  烷基取代的  $C_3$ - $C_6$  环烷基； $C_3$ - $C_6$  环烯基；碳环基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环基：卤素、 $C_1$ - $C_3$  烷基、 $C_1$ - $C_3$  烷氧基、 $C_2$ - $C_3$  烯基、碳环芳基取代的  $C_2$ - $C_3$  烯基、被  $C_1$ - $C_3$  烷基亚磺酰基取代的碳环芳基取代的  $C_2$ - $C_3$  烯基；碳环芳基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基：

25

5 卤素; 羟基; 硝基;  $C_1$ - $C_4$  烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基: 氧代、碳环芳基和杂环基;  $C_1$ - $C_4$  烷氧基; 被一个或多个独立选自卤素和碳环芳基的取代基取代的  $C_1$ - $C_4$  烷氧基; 碳环芳氧基;  
10  $C_1$ - $C_3$  烷基羰氧基; 单-或二-碳环芳基氨基; 卤化单-或二-碳环芳基氨基; 单-或二-碳环芳基氨基羰基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的单-或二-碳环芳基氨基羰基: 卤素、硝基、 $C_1$ - $C_3$  烷基、 $C_1$ - $C_3$  烷氧基和卤化  $C_1$ - $C_3$  烷氧基; 巯基;  $C_1$ - $C_3$  烷硫基; 卤化  $C_1$ - $C_3$  烷硫基;  
15  $C_1$ - $C_3$  烷基磺酰基;  $C_3$ - $C_6$  环烷基; 碳环芳基; 杂环基;

杂环基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基:

15 羟基;  $C_1$ - $C_3$  烷基; 碳环芳基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷基;  $C_1$ - $C_3$  烷氧基; 碳环芳基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷氧基; 碳环芳基; 卤化碳环芳基;

(ii)  $C_2$ - $C_6$  烯基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_2$ - $C_6$  烯基:

20 氧代; 碳环芳基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基: 卤素、硝基、 $C_1$ - $C_3$  烷基、卤化  $C_1$ - $C_3$  烷基、 $C_1$ - $C_3$  烷氧基和卤化  $C_1$ - $C_3$  烷氧基; 杂环基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基: 羟基、 $C_1$ - $C_3$  烷基和  $C_1$ - $C_3$  烷氧基;

25 (iii)  $C_3$ - $C_6$  环烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_3$ - $C_6$  环烷基:

$C_1$ - $C_3$  烷基; 被一个或多个独立选自氧代和碳环芳基的取代基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷基; 碳环芳基羰基氨基; 碳环芳基;

(iv) 碳环基; 硝基取代的碳环基;

(v) 碳环芳基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基：

卤素；羟基；氰基；硝基； $C_1$ - $C_9$  烷基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_9$  烷基：

5            卤素；氧代；碳环芳氧基；碳环基亚氨基；碳环芳基取代的碳环基亚氨基；单-或二-碳环芳基氨基羰基； $C_1$ - $C_3$  烷氧基取代的单-或二-碳环芳基氨基羰基；碳环芳基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基：卤素、 $C_1$ - $C_3$  烷基和卤化  $C_1$ - $C_3$  烷基；杂环基； $C_1$ - $C_3$  烷基取代的杂环基；

10            $C_1$ - $C_7$  烷氧基；被一个或多个独立选自卤素和碳环芳基的取代基取代的  $C_1$ - $C_7$  烷氧基； $C_1$ - $C_3$  烷基羰氧基；碳环芳氧基； $C_1$ - $C_3$  烷氧基取代的碳环芳氧基； $C_1$ - $C_3$  烷氧基羰基；单-或二- $C_1$ - $C_3$  烷基氨基羰基；碳环芳基取代的单-或二- $C_1$ - $C_3$  烷基氨基羰基；单-或二-碳环芳基氨基羰基； $C_1$ - $C_3$  烷基取代的单-或二-碳环芳基氨基羰基；氨基；单-或二- $C_1$ - $C_3$  烷基氨基； $C_1$ - $C_3$  炔基羰基氨基；碳环芳基取代的  $C_1$ - $C_3$  炔基羰基氨基；碳环芳基磺酰基氨基； $C_1$ - $C_3$  烷基取代的碳环芳基磺酰基氨基；(碳环芳基) $NHC(O)NH$ ； $C_1$ - $C_3$  烷氧基取代的(碳环芳基) $NHC(O)NH$ ；卤化  $C_1$ - $C_3$  烷氧基取代的(碳环芳基) $NHC(O)NH$ ； $C_1$ - $C_3$  烷硫基；卤化  $C_1$ - $C_3$  烷硫基；碳环芳硫基；氰基取代的碳环芳硫基； $C_1$ - $C_3$  烷基磺酰基；单-或二- $C_1$ - $C_3$  烷基氨基磺酰基；碳环芳基；被一个或多个独立选自  $C_1$ - $C_7$  烷基和卤化  $C_1$ - $C_7$  烷基的取代基取代的碳环芳基；杂环基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基：

15            $C_1$ - $C_3$  烷基、碳环芳基和卤化碳环芳基；

(vi) 杂环基；或被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基：

卤素; 硝基;  $C_1$ - $C_4$  烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基:

5 卤素; 氧代;  $C_1$ - $C_3$  烷硫基; 碳环芳基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷硫基; 卤化碳环芳基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷硫基; 碳环芳基; 卤化碳环芳基; 杂环基;

$C_1$ - $C_3$  烷氧基; 碳环芳氧基; 被一个或多个独立选自卤素和  $C_1$ - $C_3$  烷基的取代基取代的碳环芳氧基;  $C_1$ - $C_3$  烷硫基;  $C_1$ - $C_3$  烯硫基; 碳环芳硫基;  $C_1$ - $C_3$  烷基磺酰基; 碳环芳基磺酰基; 卤化碳环芳基磺酰基;  $C_1$ - $C_4$  烷基取代的碳环芳基磺酰基; 10 碳环芳基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基: 卤素、硝基、 $C_1$ - $C_3$  烷基和  $C_1$ - $C_3$  烷氧基; 杂环基; 被一个或多个独立选自  $C_1$ - $C_3$  烷基和卤化  $C_1$ - $C_3$  烷基的取代基取代的杂环基;

$R_2$  为  $-NHNH_2$ 、 $-NHNHBoc$ 、 $-N(R_{2a})(R_{2b})$ 、吗啉代、4-乙酰基-哌嗪基 15 或 4-苯基-哌嗪基;

其中  $R_{2a}$  为 H 或  $C_1$ - $C_3$  烷基;

$R_{2b}$  为  $C_1$ - $C_4$  烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基:

20 羟基;  $C_1$ - $C_3$  烷氧基; 氨基;  $-NHBoc$ ;  $C_3$ - $C_6$  环烷基; 碳环芳基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基: 卤素、 $C_1$ - $C_3$  烷基、 $C_1$ - $C_3$  烷氧基和  $-SO_2NH_2$ ; 杂环基;  $C_3$ - $C_6$  环烷基; 碳环芳基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基: 卤素、 $C_1$ - $C_3$  烷基和  $C_1$ - $C_3$  烷氧基; 或式 IV 的基团;

25 其中 Boc 为氨基甲酸叔丁酯;  $R_3$  为  $C_1$ - $C_3$  烷基或被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷基: 碳环芳基、卤化碳环芳基和  $C_1$ - $C_3$  烷氧基取代的碳环芳基;

L 选自式 V-XIX 的基团;

其中  $R_4$  为 H 或  $C_1-C_3$  烷基;

$R_5$  为 H、 $C_1-C_3$  烷基或取代的碳环芳基取代的  $C_1-C_3$  烷基;

Y 为  $-C(O)-$ ;

其中碳环芳基为苯基、萘基、蒽基或联苯基;

- 5 碳环基为 10,11-二氢-5-氧代-二苯并[a,d]环庚基、1-氧代-茚满基、9H-茚基、9-氧代-茚基、茈基、蒽醌基、C-茚-9-叉、茚满基、茚基、1,2,3,4-四氢-萘基或二环[2.2.1]庚烯基(hepteny);

- 杂环基为 1,2,3-噻二唑基、1,2,3-三唑基、1,2-二氢-3-氧代-吡唑基、1,3-二氧代-异吲哚基、1H-吲哚基、1H-吡咯基、1-氧代-3H-异苯并呋喃基、2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英基、2,3-二氢-苯并呋喃基、2,4-二氢-3-氧代-吡唑基、2H-苯并吡喃基、2-氧代-苯并吡喃基、2-氧代-吡咯烷基、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂庚因基、4-氧代-1,5,6,7-四氢-吲哚基、4-氧代-3,4-二氢-2,3-二氮杂萘基、4-氧代-苯并吡喃基、9,10,10-三氧代-噻吨基、9H-咕吨基、氮杂环丁烷基、苯并咪唑基、15 苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基、苯并[2,1,3]噻二唑基、苯并[b]噻吩基、肉碱基、呋喃基、咪唑基、异噻唑基、吗啉代、(2-或 3-)吗啉基、噻唑基、噻茂烷基、哌啶基、piridyl、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、喹啉基、喹喔啉基、噻唑烷基、噻唑基、噻吩基、硫杂茂烷基、四氢-噻吩基、苯并呋喃基或苯并噻唑基;

- 20 卤素为氟、氯、溴或碘。

本发明的其它优选化合物为这样的式 I 化合物, 其中:

Q 为式 II 的基团;

$R_1$  为

- 25 (i)  $C_1-C_{10}$  烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1-C_{10}$  烷基:

氧代; 二丙基氨基羰基; 碳环芳基取代的甲氧基; 甲基羰氧基; 碳环芳氧基; 卤化碳环芳氧基; 硝基取代的碳环芳氧基;

- 甲基取代的杂环基氧基；取代的杂环基-亚乙基氨基氧基；叔丁氧基羰基氨基；碳环芳基羰基氨基； $C_1-C_2$  烷硫基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1-C_2$  烷硫基：卤化碳环芳基、甲氧基取代的碳环芳基；碳环芳硫基；硝基取代的杂环基硫基；甲基取代的杂环基硫基； $C_5-C_6$  环烷基； $C_5-C_6$  环烯基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环基：卤素、甲基、甲氧基和被甲基亚硫酰基取代的碳环芳基取代的乙烯基；碳环芳基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基：
- 5
- 10 卤素；羟基；硝基； $C_1-C_4$  烷基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1-C_4$  烷基：氧代、碳环芳基和杂环基； $C_1-C_4$  烷氧基；卤化  $C_1-C_4$  烷氧基；碳环芳基取代的  $C_1-C_4$  烷氧基；碳环芳氧基；卤化单碳环芳基氨基羰基；碳环芳基；杂环基；
- 15 杂环基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基：
- $C_1-C_2$  烷基；碳环芳基取代的  $C_1-C_2$ ；甲氧基；碳环芳基取代的甲氧基；碳环芳基；卤化碳环芳基；
- (ii)被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_2-C_3$  烯基：
- 20 碳环芳基；卤化碳环芳基；硝基取代的碳环芳基；
- (iii) $C_3-C_6$  环烷基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_3-C_6$  环烷基：
- 氧代取代的甲基；碳环芳基取代的甲基；碳环芳基；
- (iv)碳环基；
- 25 (v)碳环芳基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基：
- 卤素；羟基；氰基；硝基； $C_1-C_9$  烷基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1-C_9$  烷基：



卤素; 氧代; 碳环芳基; 甲基取代的碳环芳基; 碳环芳氧基;

5  $C_1$ - $C_7$  烷氧基; 卤化  $C_1$ - $C_7$  烷氧基; 碳环芳基取代的  $C_1$ - $C_7$  烷氧基; 甲基羰氧基; 碳环芳氧基; 甲氧基取代的碳环芳氧基; 氨基; 二甲基氨基; 碳环芳基取代的炔丙基羰基氨基; 甲基取代的碳环芳基磺酰基氨基; 卤化甲氧基取代的(碳环芳基)NHC(O)NH; 卤化甲硫基; 氰基取代的碳环芳硫基; 二丙基氨基磺酰基; 碳环芳基取代的单-或二-乙基氨基羰基; 碳环芳基; 甲基取代的杂环基; 卤化碳环芳基取代的杂环基;

10 (vi)杂环基; 或被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基:

卤素; 硝基;  $C_1$ - $C_4$  烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基:

15 卤素; 卤化碳环芳基取代的甲硫基; 碳环芳基; 卤化碳环芳基; 杂环基;

甲氧基; 碳环芳氧基; 甲基取代的碳环芳氧基;  $C_1$ - $C_3$  烷硫基; 丙烯硫基; 碳环芳硫基;  $C_1$ - $C_3$  烷基磺酰基;  $C_1$ - $C_4$  烷基取代的碳环芳基磺酰基; 碳环芳基; 卤化碳环芳基; 甲基取代的碳环芳基; 硝基取代的碳环芳基; 杂环基;

20  $R_2$  为甲基氨基或二甲基氨基;

L 为式 Va、VIIIa 或 IXa 的基团;

其中  $R_4$  和  $R_5$  独立选自 H 或  $C_1$ - $C_3$  烷基;

Y 为-C(O)-;

其中碳环芳基为苯基、萘基、蒽基或联苯基;

25 碳环基为 1-氧代-茚满基、9-氧代-茚基、茚基、蒽醌基、C-茚-9-叉、1,2,3,4-四氢-萘基或二环[2.2.1]庚烯基(hepteny);

杂环基为 1,2,3-噻二唑基、1,2,3-三唑基、1,2-二氢-3-氧代-吡唑基、1,3-二氧代-异吡啶基、1H-吡啶基、1H-吡咯基、1-氧代-3H-异苯

- 并呋喃基、2,3-二氢苯并[1,4]二噁英基、2,4-二氢-3-氧代-吡唑基、2H-苯并吡喃基、2-氧代-苯并吡喃基、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂庚因基、4-氧代-3,4-二氢-2,3-二氮杂萘基、4-氧代-苯并吡喃基、9,10,10-三氧代-噻吨基、9H-咕吨基、氮杂环丁烷基、苯并咪唑基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基、苯并[2,1,3]噁二唑基、苯并[b]噻吩基、呋喃基、咪唑基、异噁唑基、吗啉代、(2-或 3-)吗啉基、噁茂烷基、哌啶基、piridyl、吡唑基、吡啶基、喹啉基、喹喔啉基、噻唑烷基、噻唑基、噻吩基、硫杂茂烷基、2,3-二氢-1-氧代-异吲哚基、2,3-二氢-苯并呋喃基、2-氧代-吡咯烷基、4-氧代-1,5,6,7-四氢-吲哚基、肉碱基、嘧啶基、吡咯烷基、四氢-噻吩基、苯并呋喃基或苯并噻唑基；
- 卤素为氟、氯、溴或碘。

本发明的其它更优选化合物为这样的式 I 化合物，其中：

Q 为式 II 的基团；

15  $R_1$  为

(i) 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_{10}$  烷基：

氧代；二丙基氨基羰基；碳环芳基取代的甲氧基；甲基羰氧基；碳环芳氧基；卤化碳环芳氧基；硝基取代的碳环芳氧基；甲基取代的杂环基氧基；叔丁氧基羰基氨基；碳环芳基羰基氨基； $C_1$ - $C_2$  烷硫基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_2$  烷硫基；卤化碳环芳基、甲氧基取代的碳环芳基；碳环芳硫基；硝基取代的杂环基硫基；甲基取代的杂环基硫基； $C_5$ - $C_6$  环烯基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环基：

25 卤素；甲基；甲氧基；被甲基亚硫酰基取代的碳环芳基取代的乙烯基；

被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基：

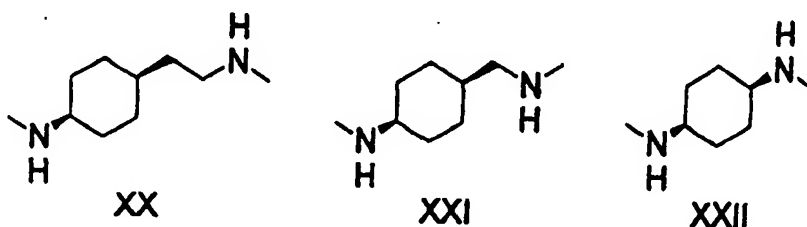
卤素；羟基；硝基； $C_1$ - $C_4$  烷基；被一个或多个独立选

- 自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基：氧代、碳环芳基和杂环基； $C_1$ - $C_4$  烷氧基；卤化  $C_1$ - $C_4$  烷氧基；碳环芳基取代的  $C_1$ - $C_4$  烷氧基；碳环芳氧基；卤化单碳环芳基氨基羰基；碳环芳基；杂环基；
- 5 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基：  
 $C_1$ - $C_2$  烷基；碳环芳基取代的  $C_1$ - $C_2$ ；甲氧基；碳环芳基取代的甲氧基；碳环芳基；卤化碳环芳基；
- (ii)被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_2$ - $C_3$  烯基：  
碳环芳基；卤化碳环芳基；硝基取代的碳环芳基；
- 10 (iii)被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_3$ - $C_6$  环烷基：  
氧代取代的甲基；碳环芳基取代的甲基；碳环芳基；
- (iv)碳环基；
- (v)被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基：  
卤素；羟基；氰基；硝基； $C_1$ - $C_9$  烷基；被一个或多个独立
- 15 选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_9$  烷基：  
卤素；氧代；碳环芳基；甲基取代的碳环芳基；碳环芳氧基；  
 $C_1$ - $C_7$  烷氧基；卤化  $C_1$ - $C_7$  烷氧基；碳环芳基取代的  $C_1$ - $C_7$  烷氧基；甲基羰氧基；碳环芳氧基；甲氧基取代的碳环芳氧基；
- 20 氨基；二甲基氨基；碳环芳基取代的炔丙基羰基氨基；甲基取代的碳环芳基磺酰基氨基；卤化甲氧基取代的(碳环芳基) $NHC(O)NH$ ；卤化甲硫基；氰基取代的碳环芳硫基；二丙基氨基磺酰基；碳环芳基取代的单-或二-乙基氨基羰基；  
碳环芳基；甲基取代的杂环基；卤化碳环芳基取代的杂环基；
- 25 (vi)或被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基：  
卤素；硝基； $C_1$ - $C_4$  烷基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基：卤素、卤化碳环芳基取代的甲硫基、碳环芳基、卤化碳环芳基和杂环基；甲氧基；碳环芳氧基；

甲基取代的碳环芳氧基;  $C_1$ - $C_3$  烷基硫基; 丙烯硫基; 碳环芳硫基;  $C_1$ - $C_3$  烷基磺酰基; 碳环芳基磺酰基;  $C_1$ - $C_4$  烷基取代的碳环芳基磺酰基; 碳环芳基; 卤化碳环芳基; 甲基取代的碳环芳基; 硝基取代的碳环芳基; 杂环基;

5  $R_2$  为甲基氨基或二甲基氨基;

L 选自式 XX-XXII 的基团;



10 Y 为  $-C(O)-$ ;

其中碳环芳基为苯基、萘基或联苯基;

碳环基为 1-氧代-茚满基、9-氧代-茚基、茚基、蒽醌基、C-茚-9-叉、1,2,3,4-四氢-萘基或二环[2.2.1]庚烯基(hepteny);

15 杂环基为 1,2,3-噻二唑基、1,2,3-三唑基、1,2-二氢-3-氧代-吡唑基、1H-吡唑基、1H-吡咯基、2,4-二氢-3-氧代-吡唑基、2H-苯并吡喃基、4-氧代-苯并吡喃基、氮杂环丁烷基、苯并[b]噻吩基、呋喃基、异噻唑基、(2-或 3-)吗啉基、哌啶基、pyridyl、吡唑基、吡啶基、喹啉基、噻唑烷基、噻唑基、噻吩基、硫杂茂烷基、2,3-二氢-1-氧代-异吡唑基、2,3-二氢-苯并呋喃基、2-氧代-苯并吡喃基、2-氧代-吡咯烷基、4-氧代-1,5,6,7-四氢吡唑基、9H-咕吨基、肉碱基、咪唑基、吗啉代、嘧啶基、吡咯烷基、四氢噻吩基、苯并呋喃基或苯并噻唑基;

卤素为氟、氯、溴或碘。

本发明进一步的其它优选化合物为这样的式 I 化合物, 其中:

25 Q 为式 II 的基团;

$R^1$  为

(i)被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷基:

氧代; 二丙基氨基羰基; 碳环芳基取代的甲氧基; 甲基羰氧基; 碳环芳氧基; 卤化碳环芳氧基; 硝基取代的碳环芳氧基; 甲基取代的杂环基氧基; 取代的杂环基-亚乙基氨基氧基; 叔丁氧基羰基氨基; 碳环芳基羰基氨基;  $C_1$ - $C_2$  烷硫基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_2$  烷硫基: 卤化碳环芳基、甲氧基取代的碳环芳基; 碳环芳硫基; 硝基取代的杂环基硫基; 甲基取代的杂环基硫基; 环己烯基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环基:

10 卤素; 甲基; 甲氧基; 被甲基亚硫酰基取代的碳环芳基取代的乙烯基;

被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基:

15 卤素; 羟基; 硝基;  $C_1$ - $C_4$  烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基: 氧代、碳环芳基和杂环基;  $C_1$ - $C_2$  烷氧基; 卤化  $C_1$ - $C_2$  烷氧基; 碳环芳基取代的  $C_1$ - $C_2$  烷氧基; 碳环芳氧基; 卤化单碳环芳基氨基羰基; 碳环芳基; 杂环基;

被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基:

20  $C_1$ - $C_2$  烷基; 碳环芳基取代的  $C_1$ - $C_2$ ; 甲氧基; 碳环芳基取代的甲氧基; 碳环芳基; 卤化碳环芳基;

(ii)被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_2$ - $C_3$  烯基:

碳环芳基; 卤化碳环芳基; 硝基取代的碳环芳基;

(iii)被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_3$ - $C_6$  环烷基:

氧代取代的甲基; 碳环芳基取代的甲基; 碳环芳基;

25 (iv)碳环基;

(v)被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基:

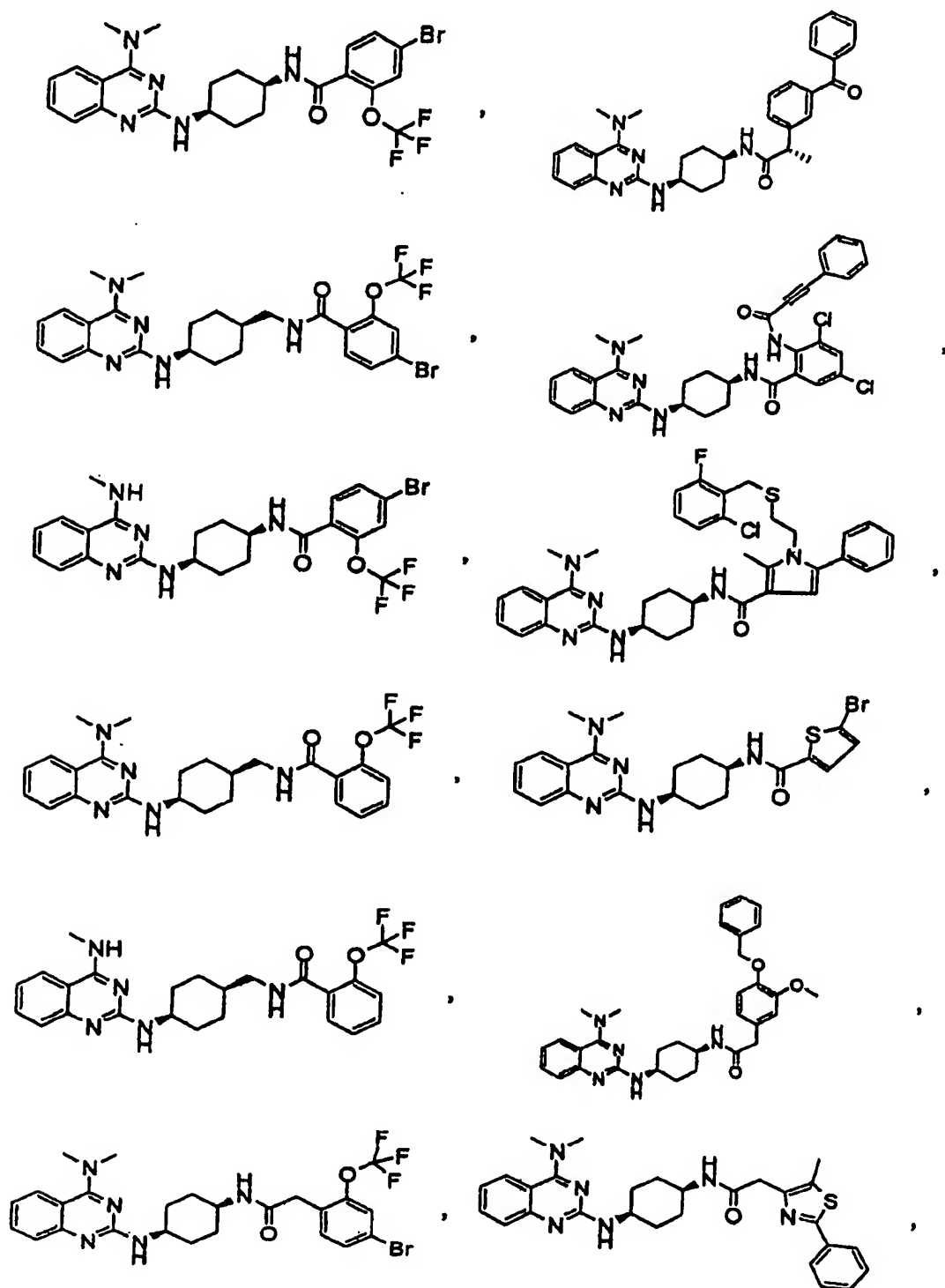
卤素; 羟基; 氟基; 硝基;  $C_1$ - $C_4$  烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_2$  烷基:

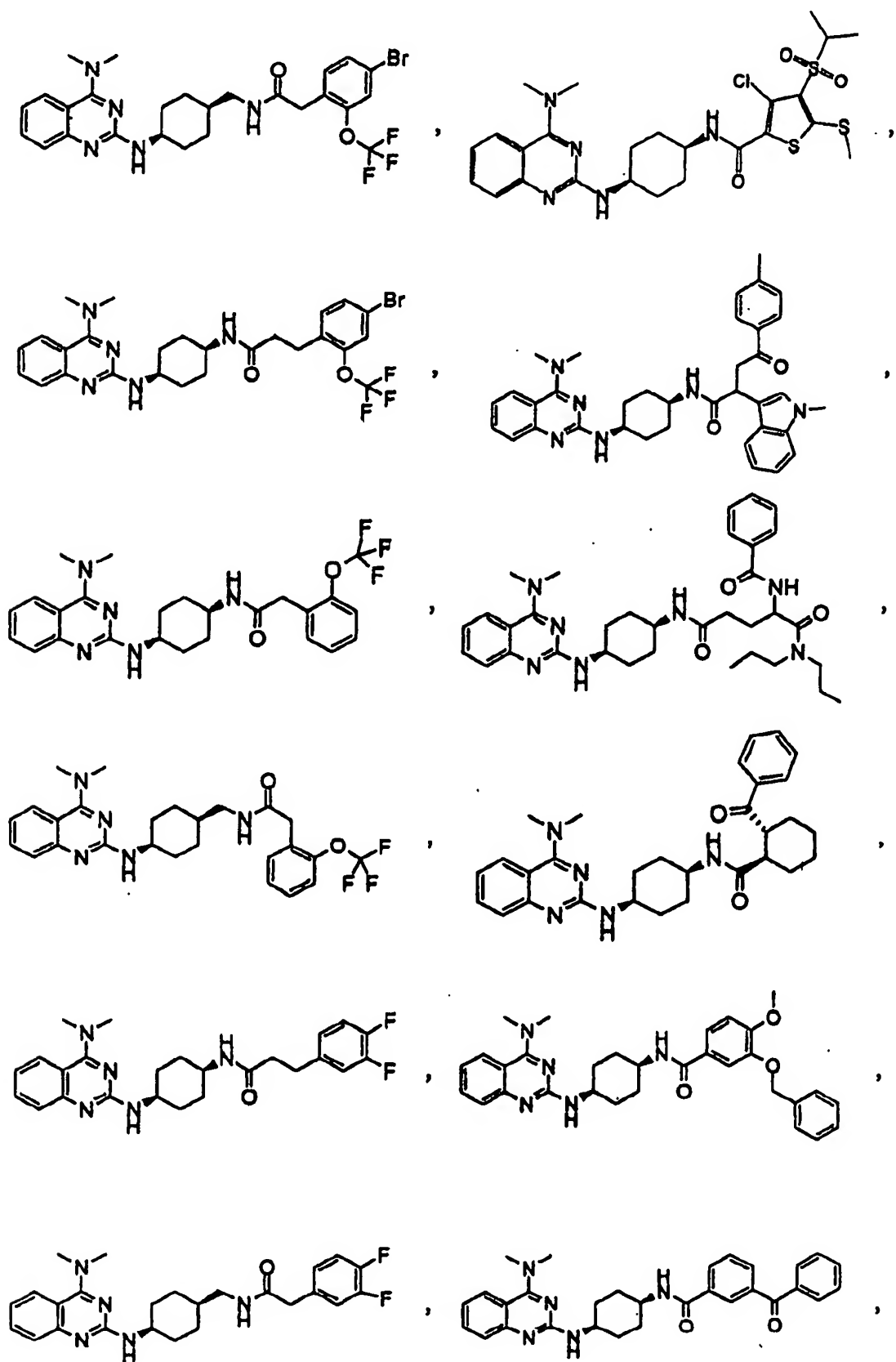
- 卤素; 氧代; 碳环芳基; 甲基取代的碳环芳基; 碳环芳氧基;
- 5  $C_1$ - $C_2$  烷氧基; 卤化  $C_1$ - $C_2$  烷氧基; 碳环芳基取代的  $C_1$ - $C_2$  烷氧基; 甲基羰氧基; 碳环芳氧基; 甲氧基取代的碳环芳氧基; 氨基; 二甲基氨基; 碳环芳基取代的炔丙基羰基氨基; 甲基取代的碳环芳基磺酰基氨基; 卤化甲氧基取代的(碳环芳基) $NHC(O)NH$ ; 卤化甲硫基; 氟基取代的碳环芳硫基; 二丙基氨基磺酰基; 碳环芳基取代的单-或二-乙基氨基羰基; 碳环芳基; 甲基取代的杂环基; 卤化碳环芳基取代的杂环基;
- 10 (vi)或被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基:  
卤素; 硝基;  $C_1$ - $C_4$  烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基:  
卤素; 卤化碳环芳基取代的甲硫基; 碳环芳基; 卤化碳环芳基; 杂环基;
- 15 甲氧基; 碳环芳氧基; 甲基取代的碳环芳氧基;  $C_1$ - $C_3$  烷硫基; 丙烯硫基; 碳环芳硫基;  $C_1$ - $C_3$  烷基磺酰基; 碳环芳基磺酰基; 甲基取代的碳环芳基磺酰基; 碳环芳基; 卤化碳环芳基; 甲基取代的碳环芳基; 硝基取代的碳环芳基; 杂环基;
- $R_2$  为甲基氨基或二甲基氨基;
- 20 L 选自式 XX-XXII 的基团;
- Y 为  $-C(O)-$ ;
- 其中碳环芳基为苯基、萘基或联苯基;
- 碳环基为 1-氧代-茚满基、茚基、9-氧代-茚基、1,2,3,4-四氢-萘基或二环[2.2.1]庚烯基(hepteny);
- 25 杂环基为 1H-吡啶基、2,4-二氢-3-氧代-吡啶基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、噻吩基、1,2,3-三唑基、1H-吡咯基、2,3-二氢-1-氧代-异吡啶基、2,3-二氢-苯并咪唑基、2H-苯并咪唑基、2-氧代-苯并咪唑基、4-氧代-1,5,6,7-四氢-吡啶基、咪唑基、异噻唑基、吗啉代、(2-或

3-)吗啉基、吡唑基、嘧啶基、喹啉基、噻唑基、四氢噻吩基、苯并呋喃基或苯并噻唑基;

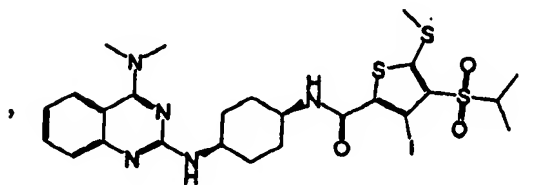
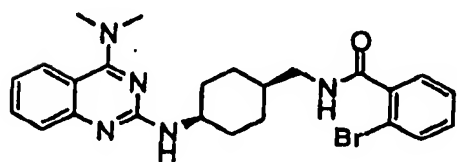
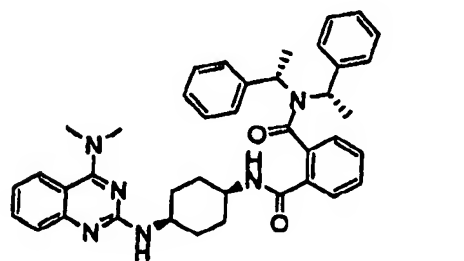
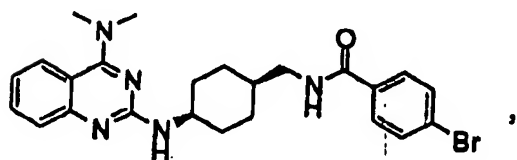
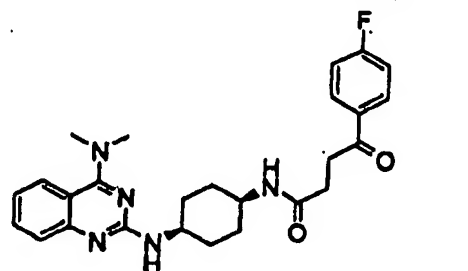
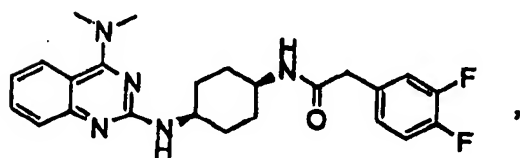
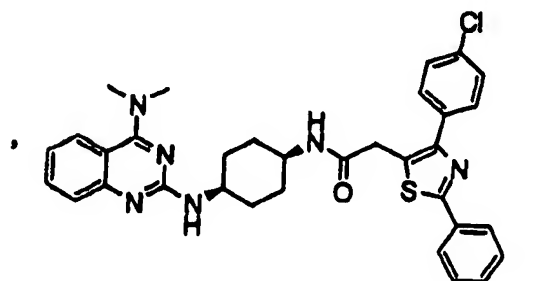
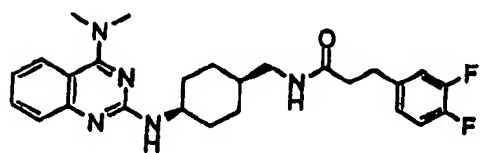
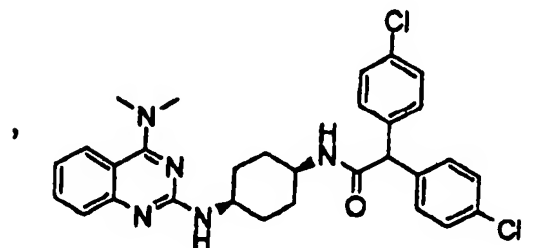
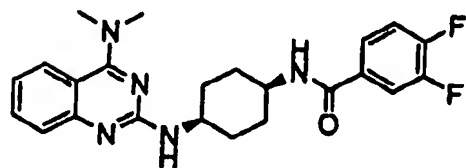
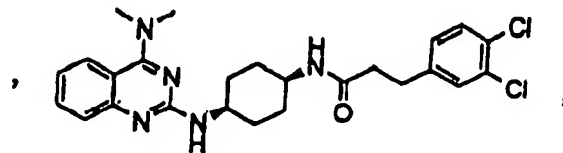
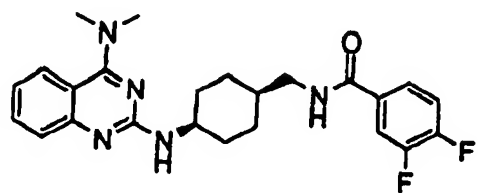
卤素为氟、氯、溴或碘。

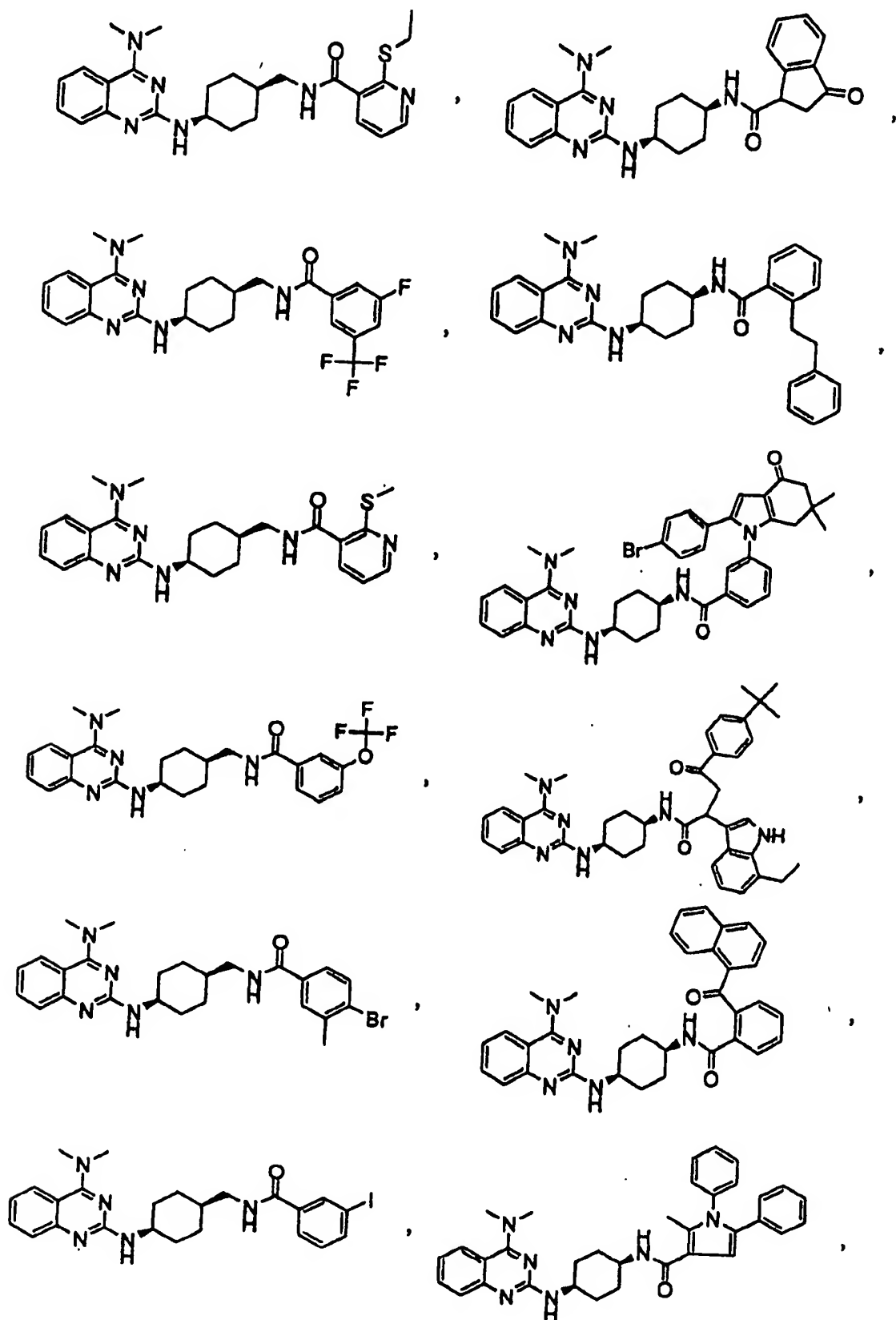
5 特别优选以下的化合物或其可能的盐:

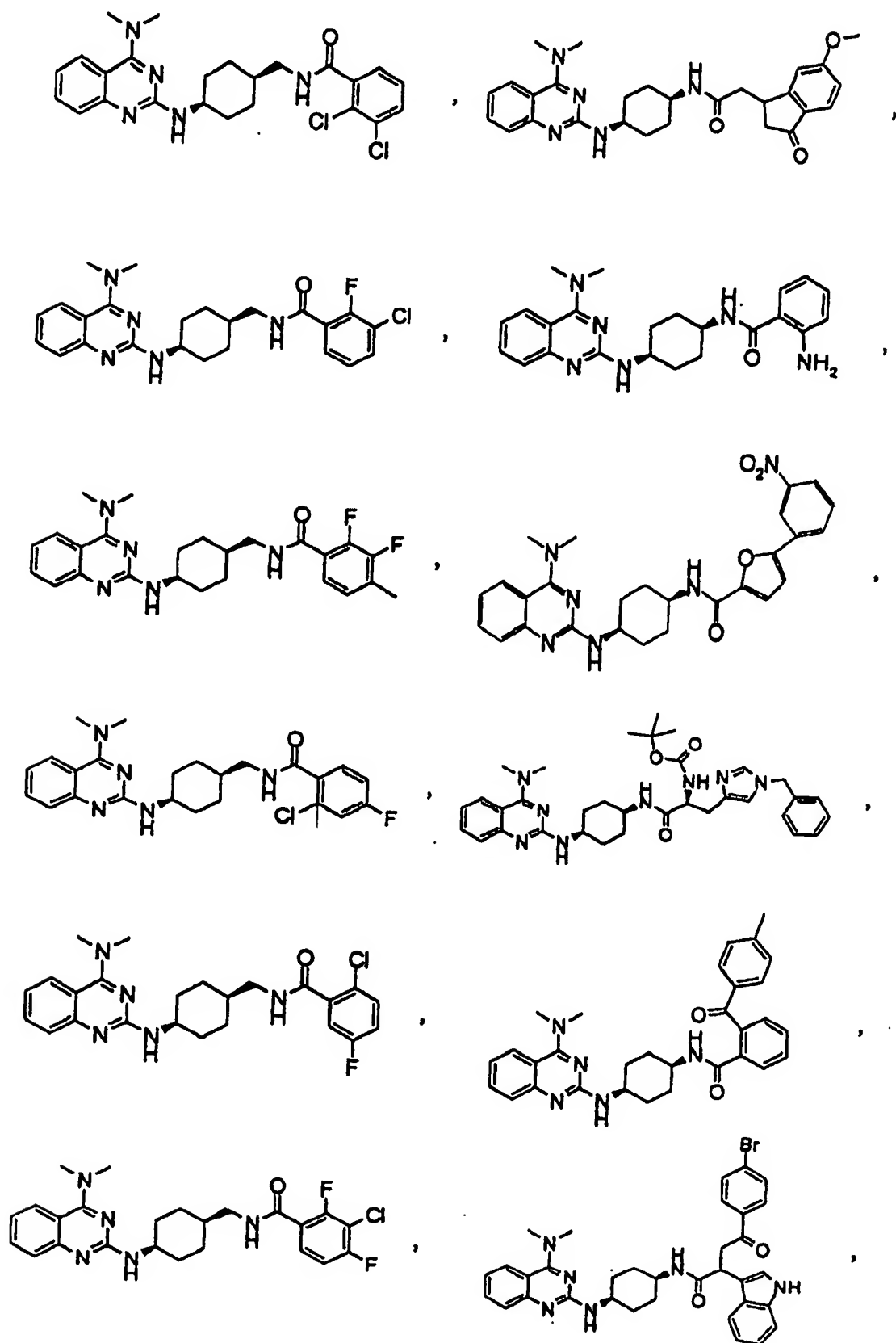


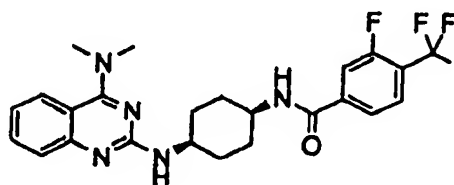
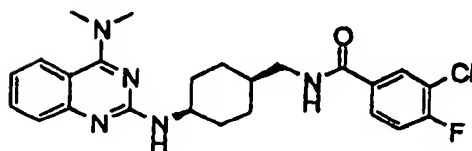
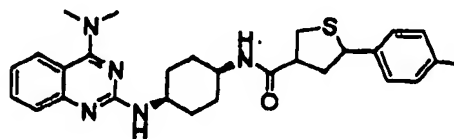
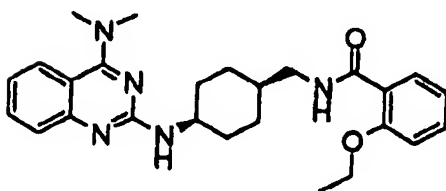
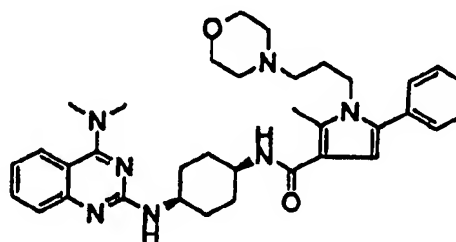
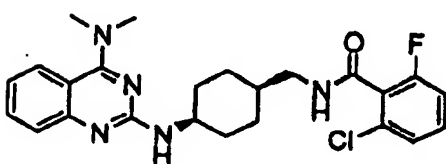
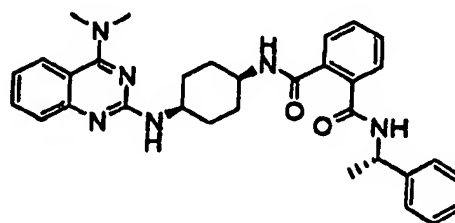
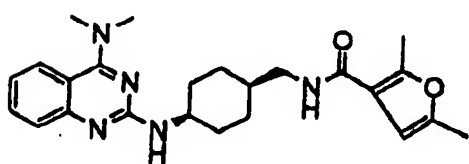
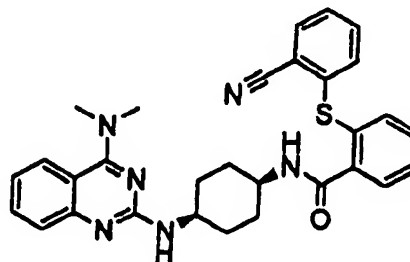
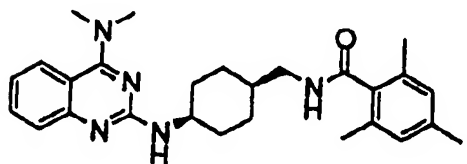
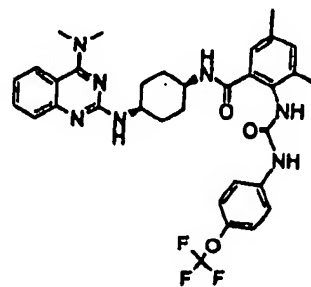
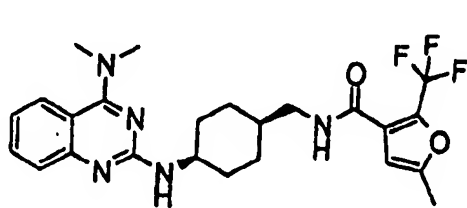


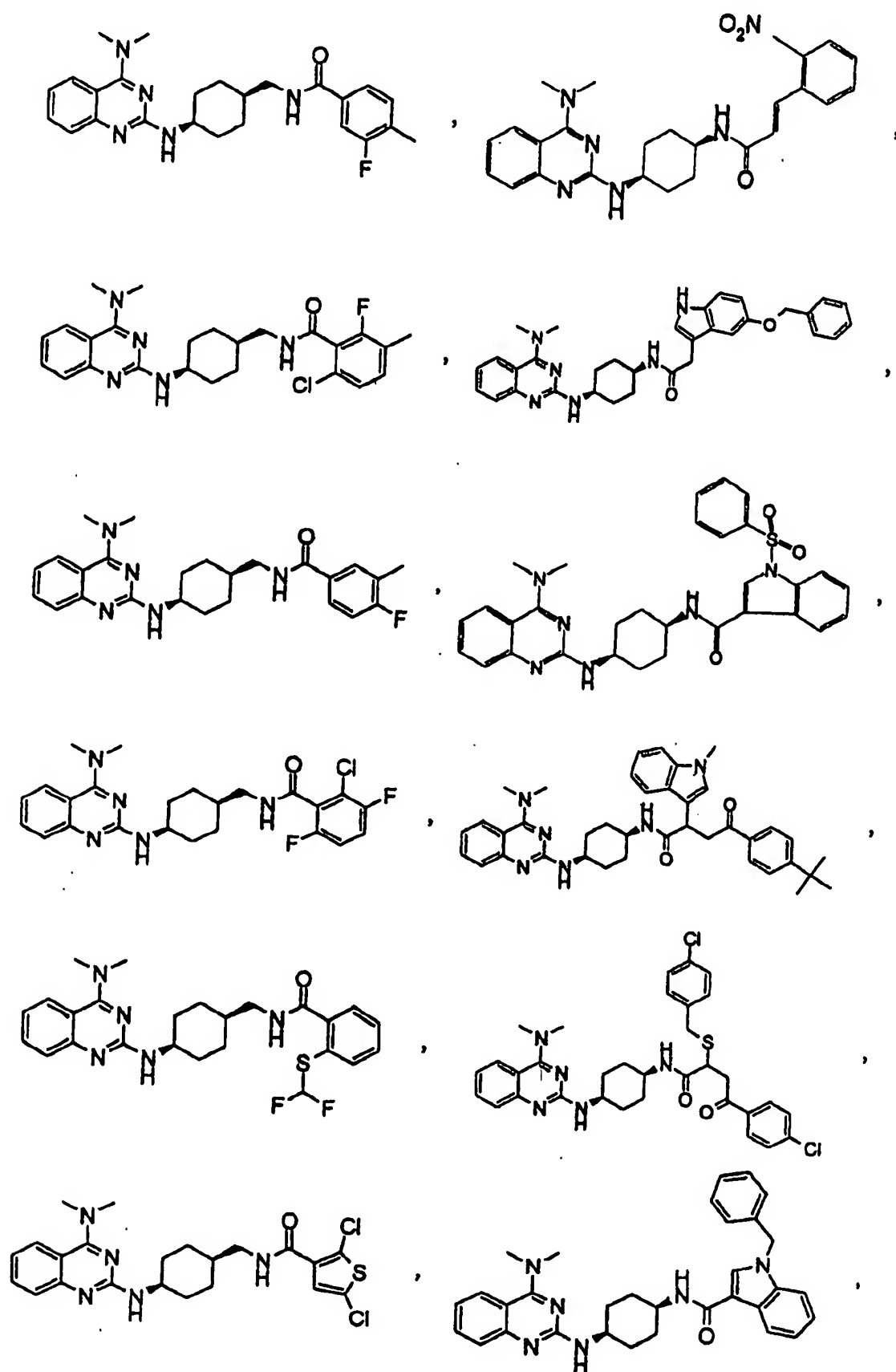


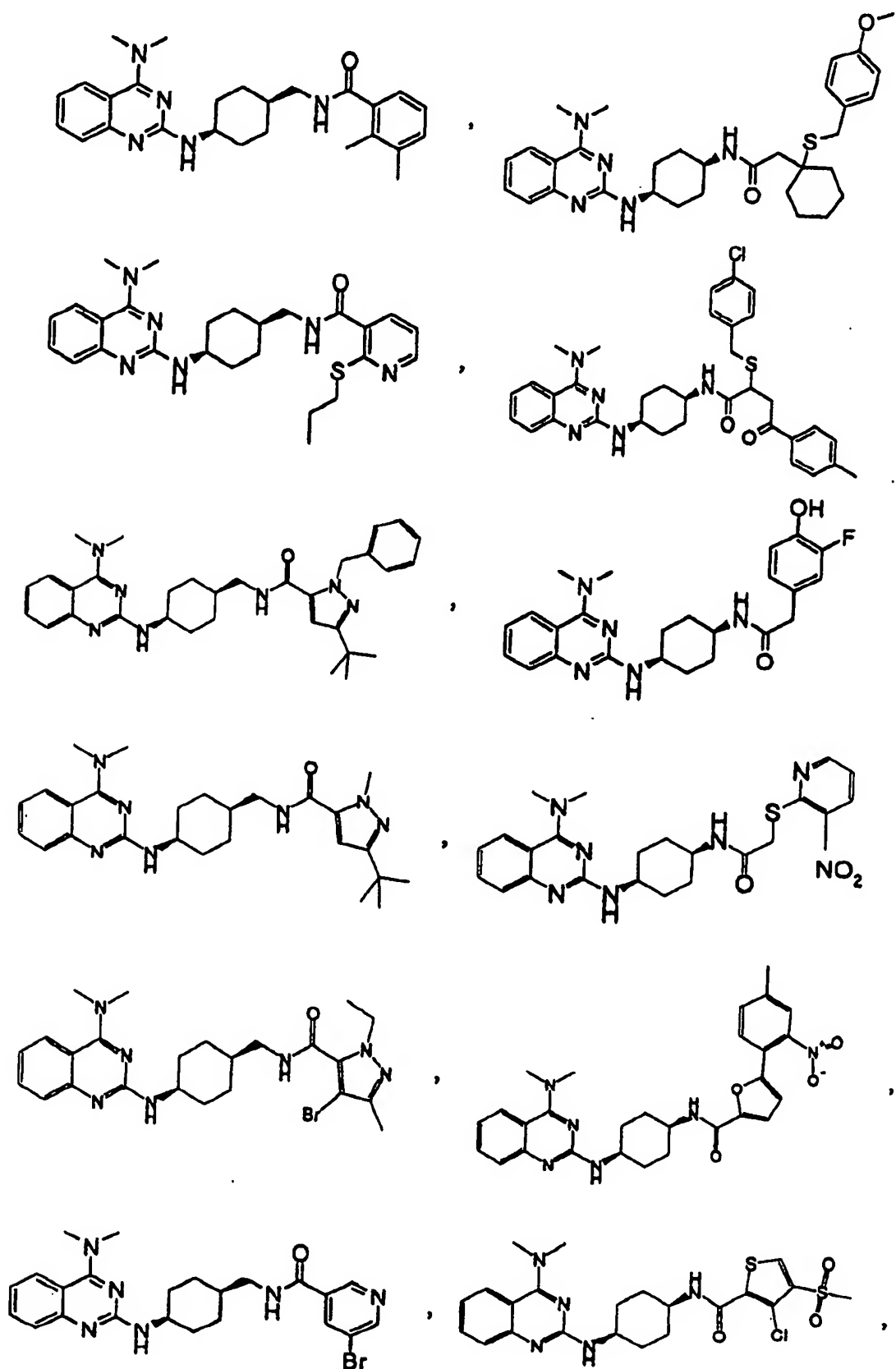


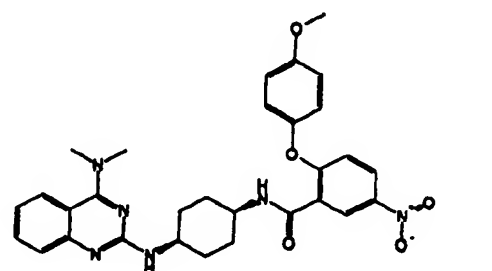
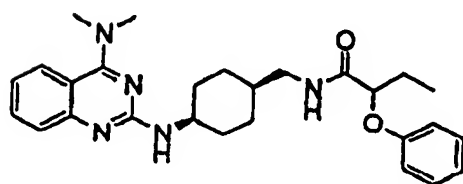
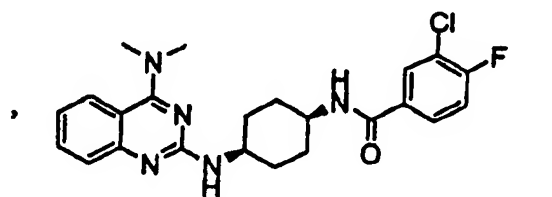
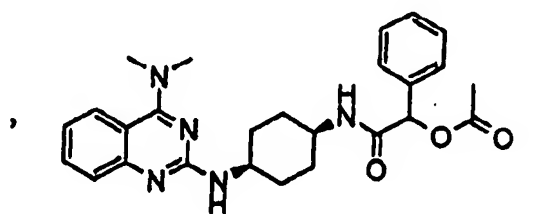
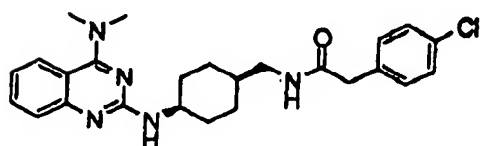
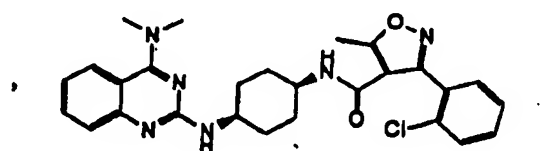
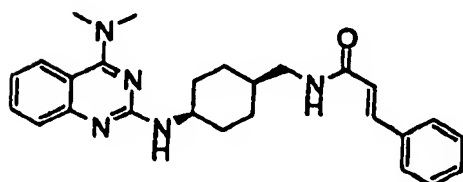
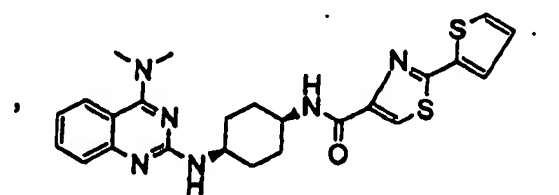
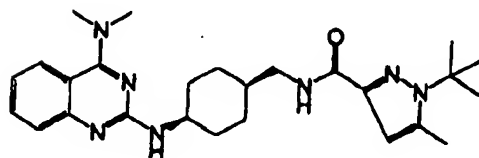
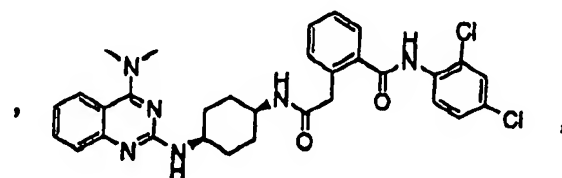
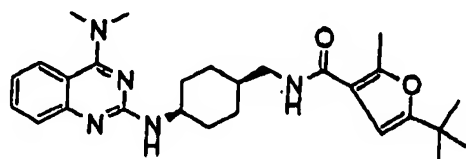


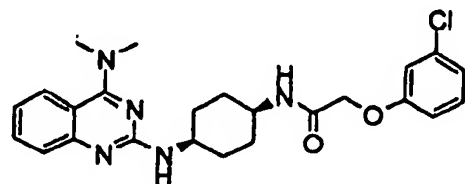
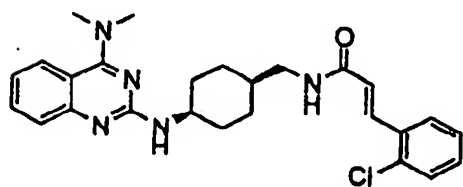
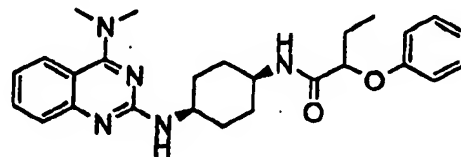
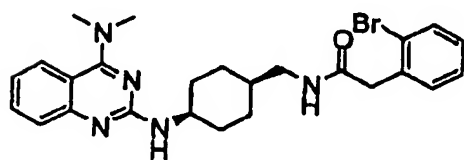
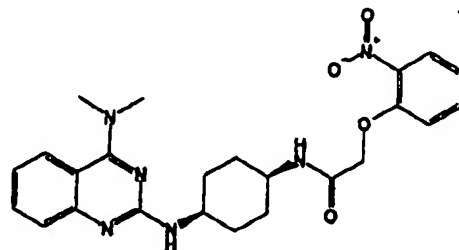
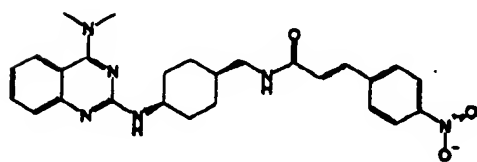
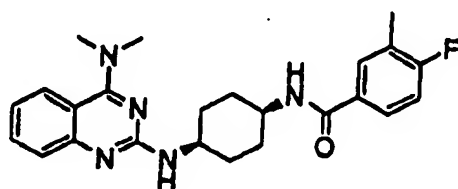
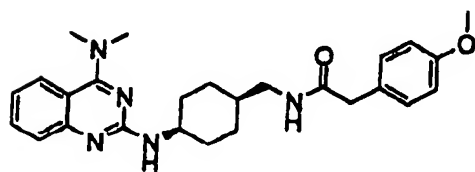
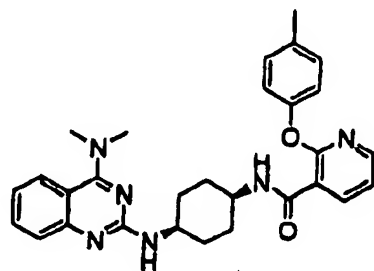
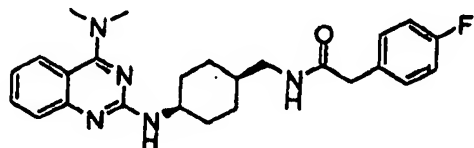
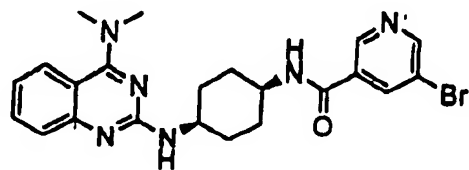
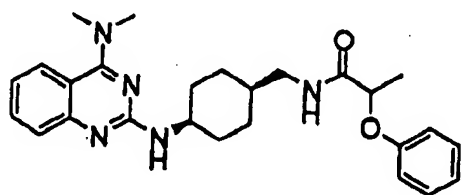




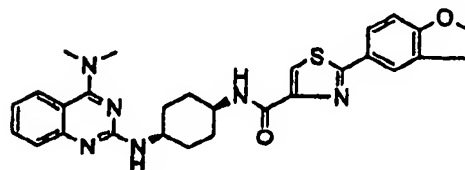
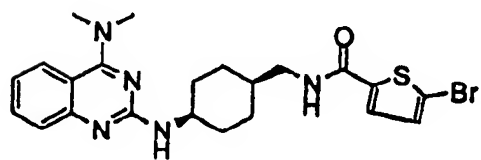
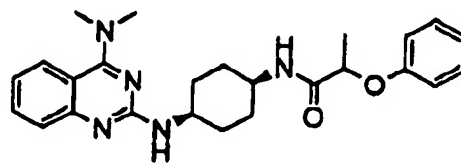
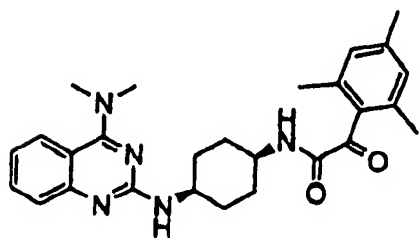
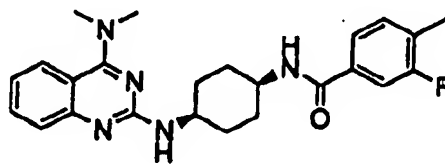
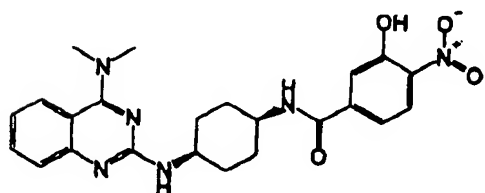
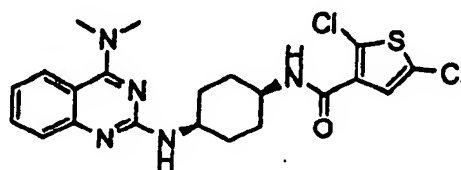
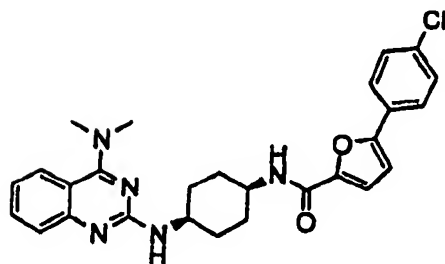
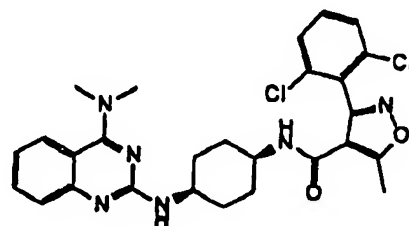
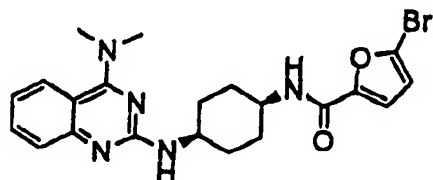
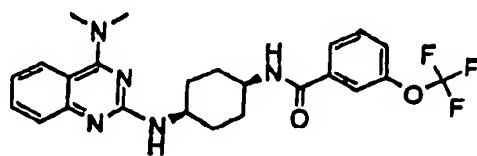
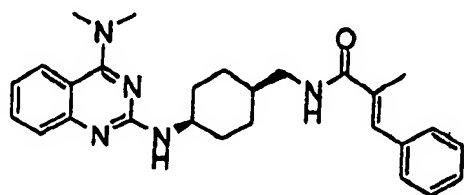


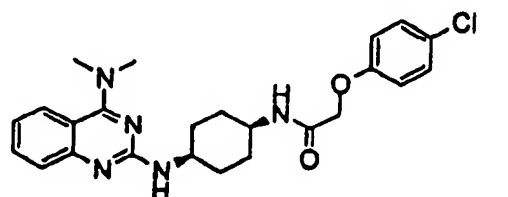
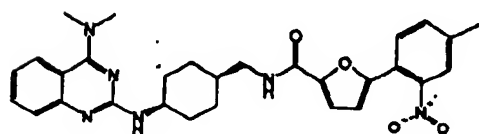
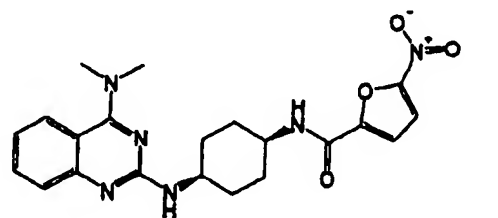
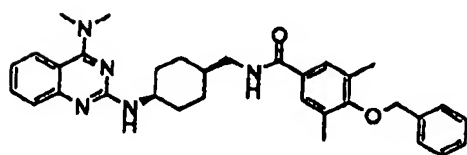
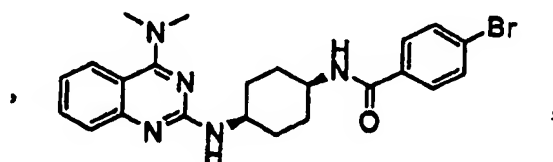
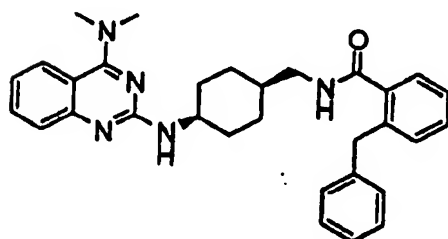
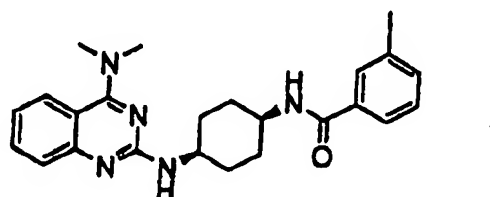
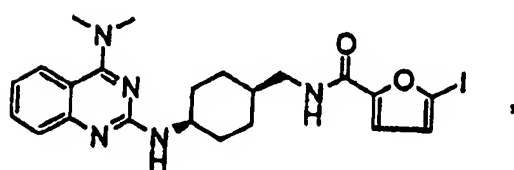
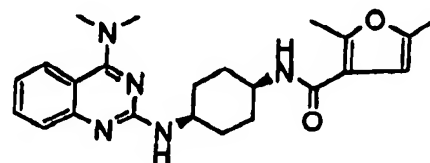
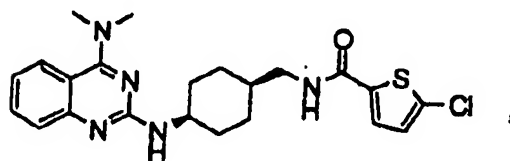
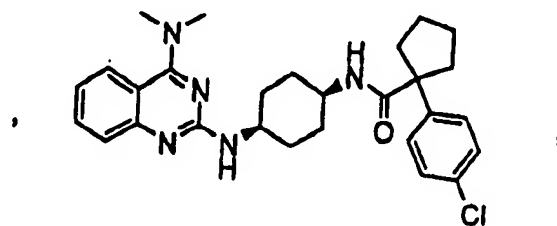
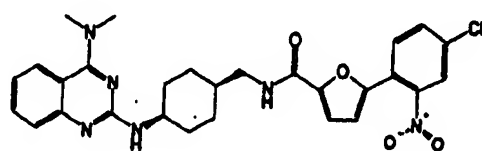


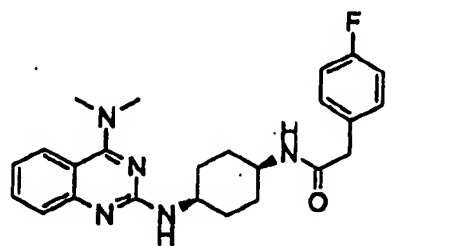
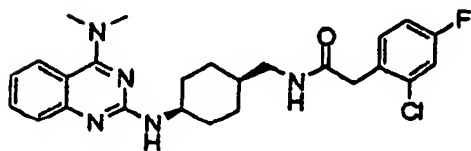
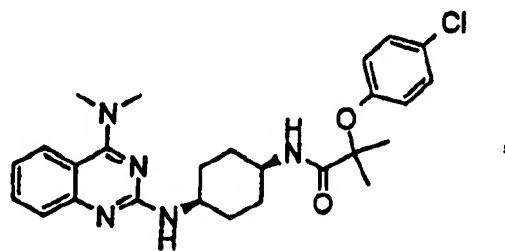
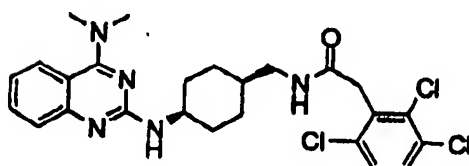
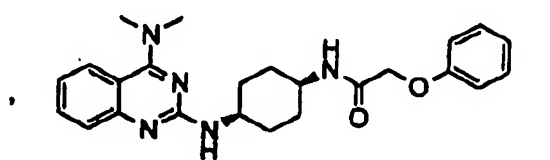
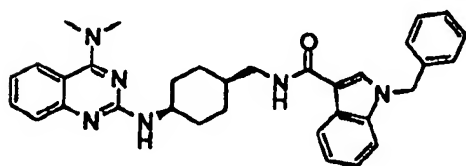
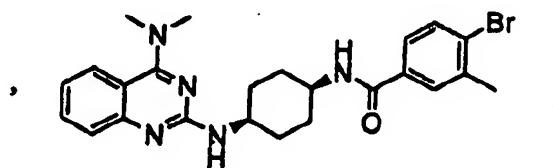
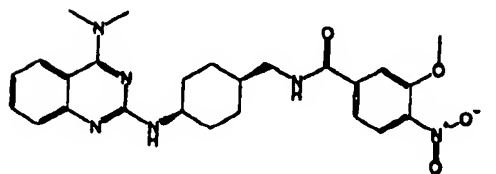
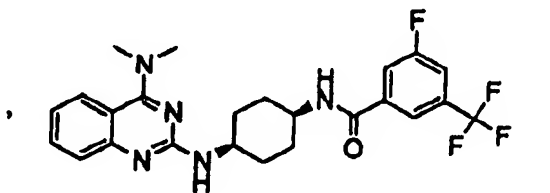
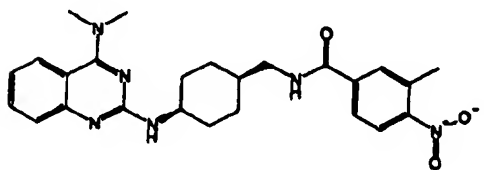
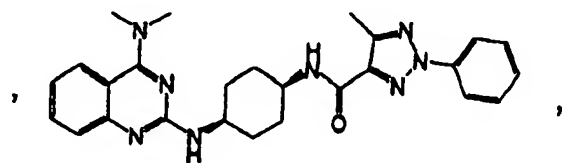
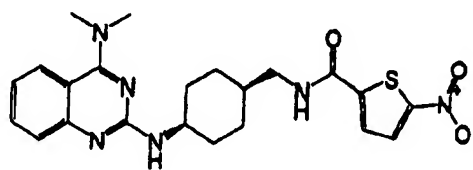


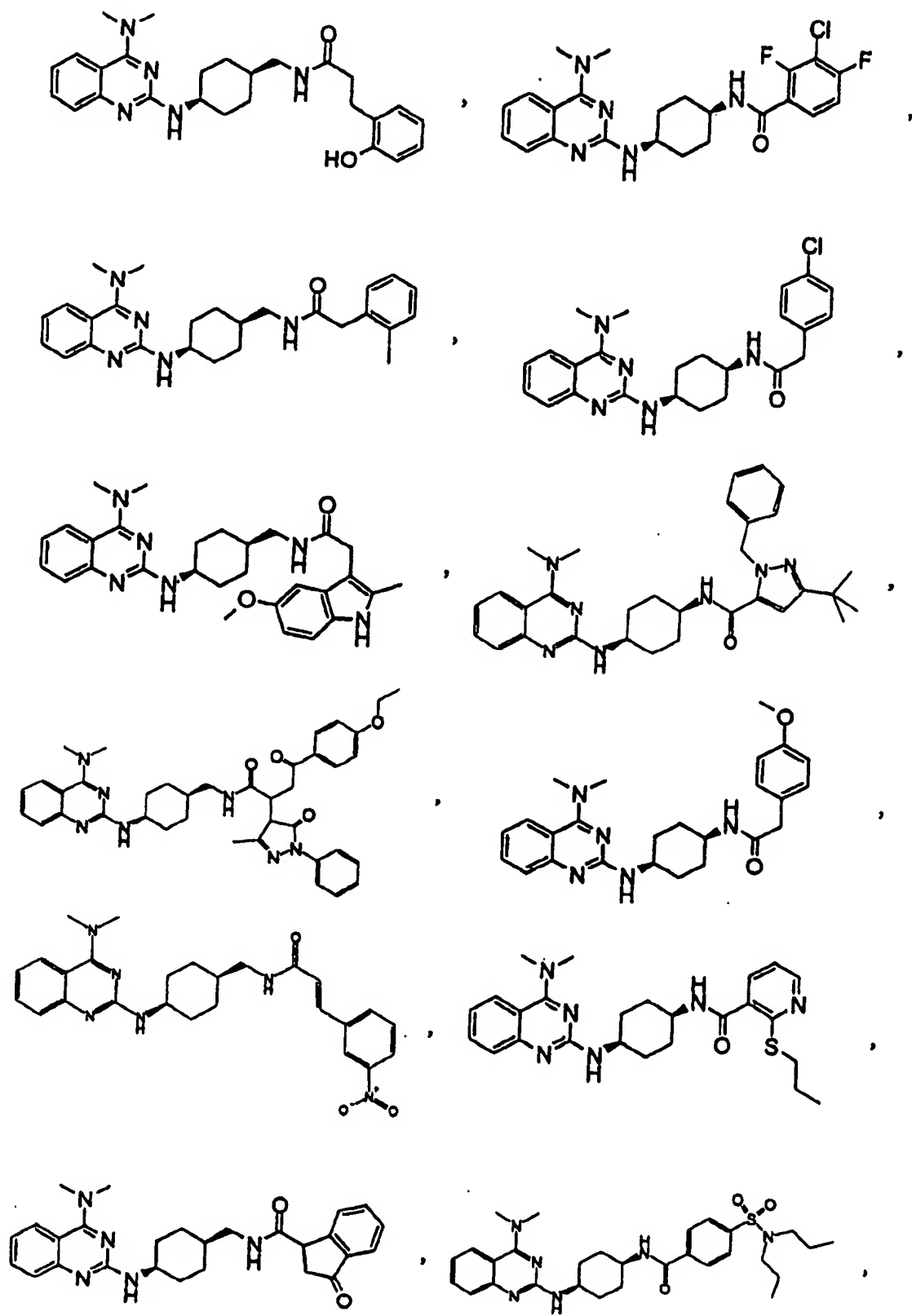


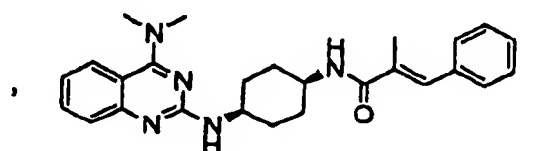
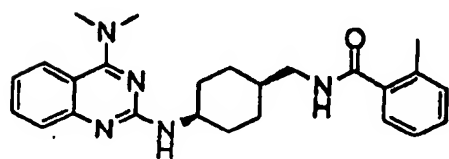
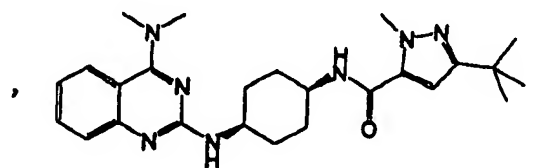
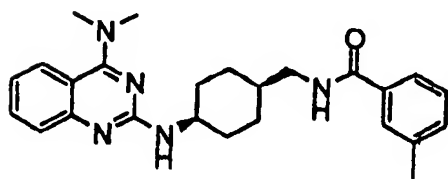
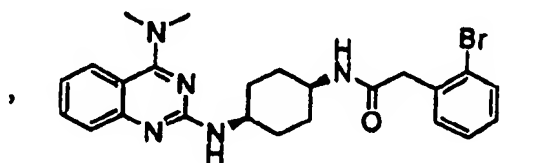
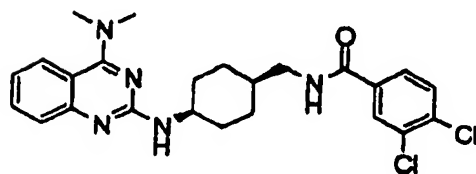
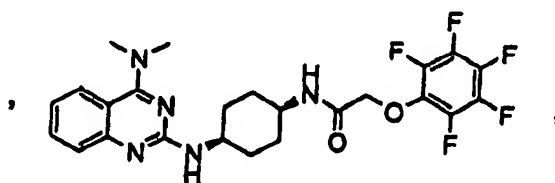
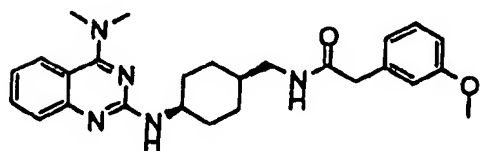
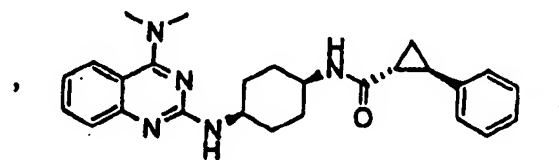
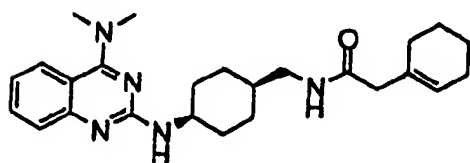
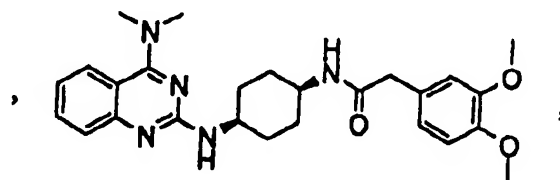
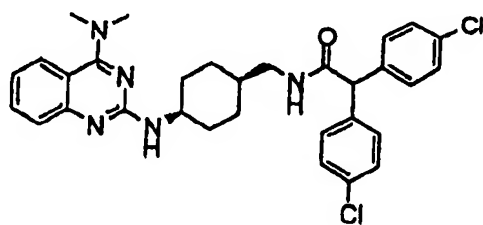


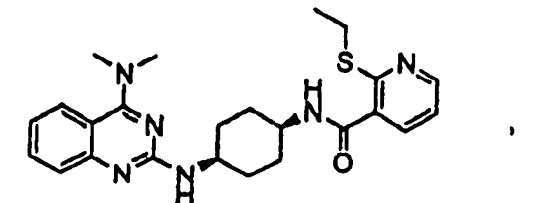
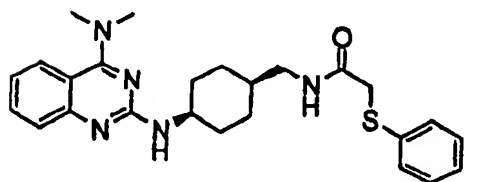
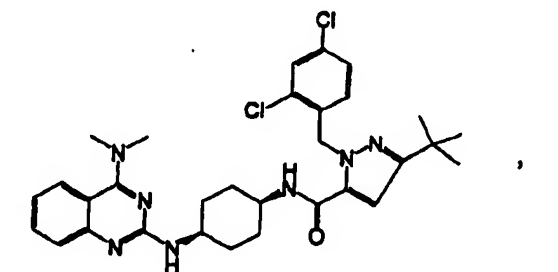
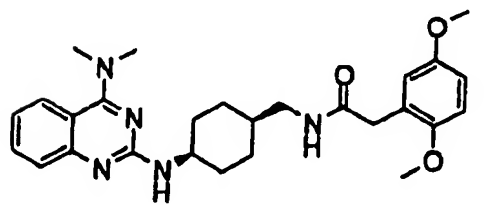
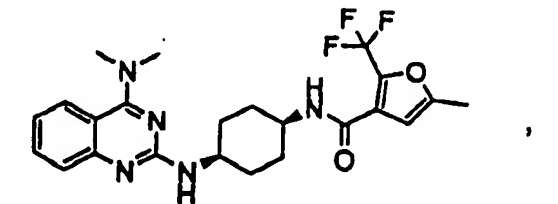
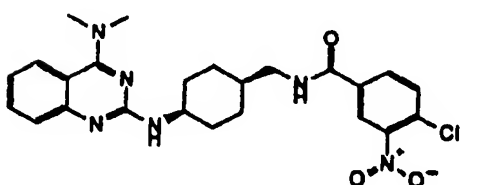
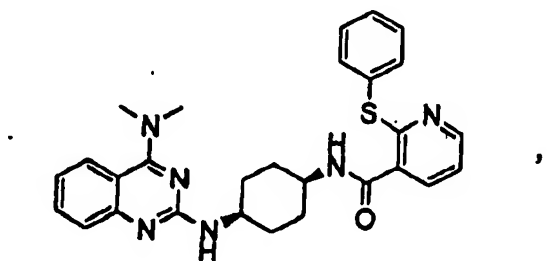
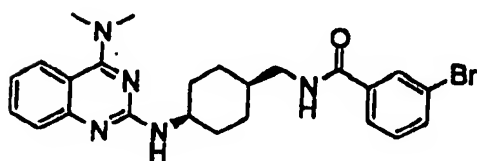
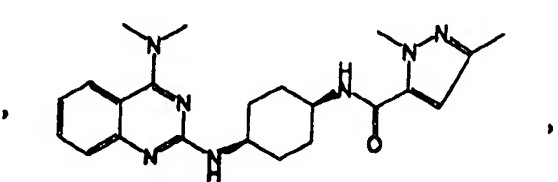
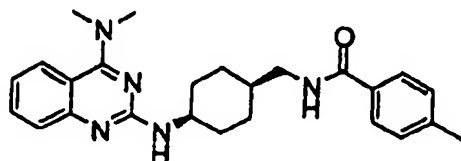
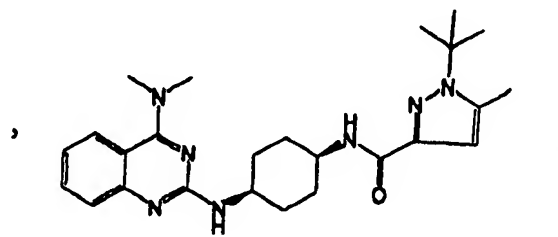
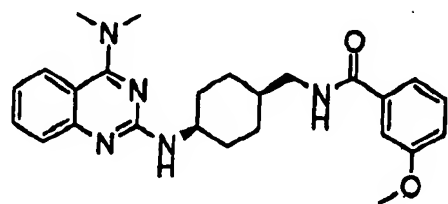


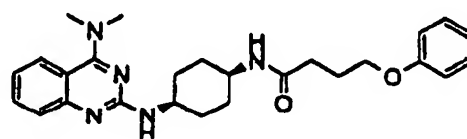
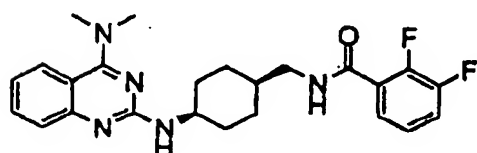
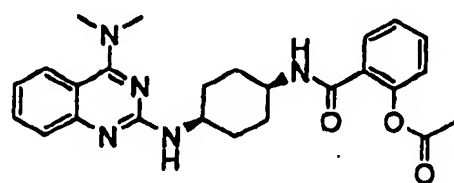
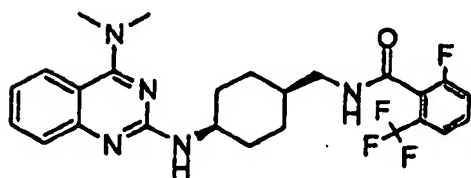
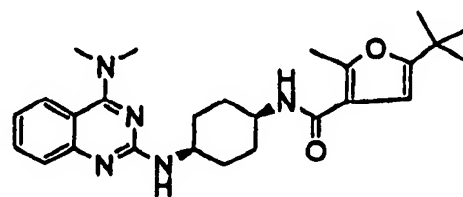
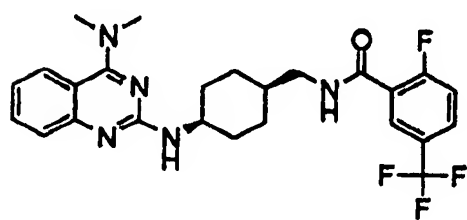
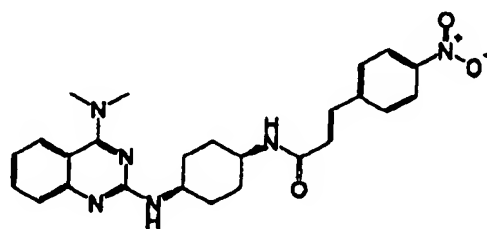
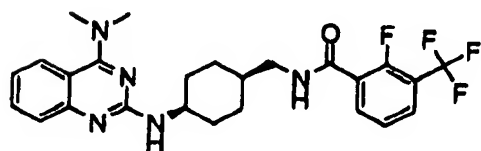
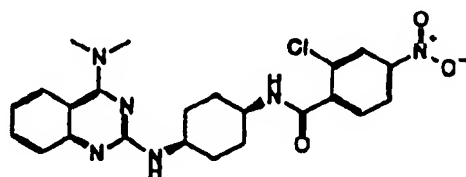
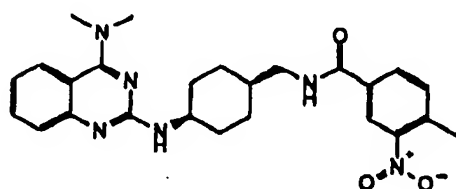
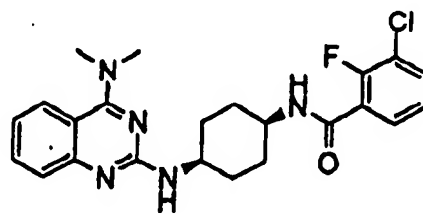
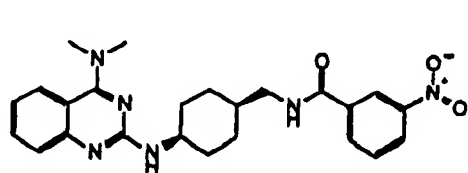


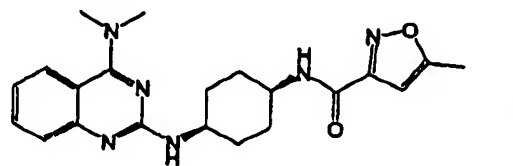
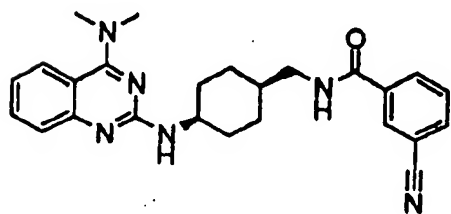
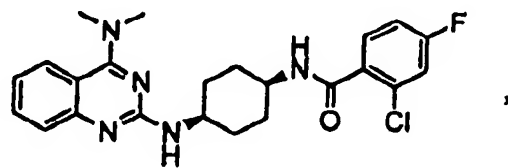
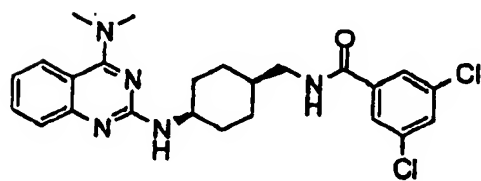
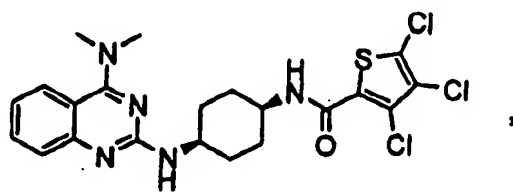
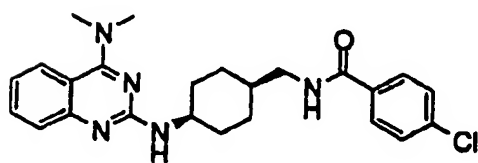
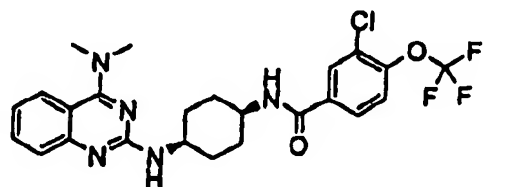
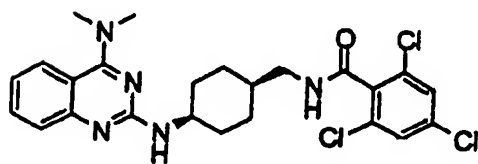
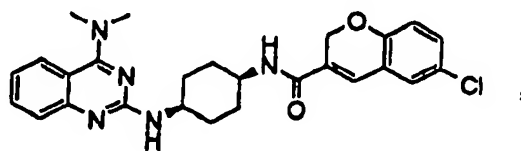
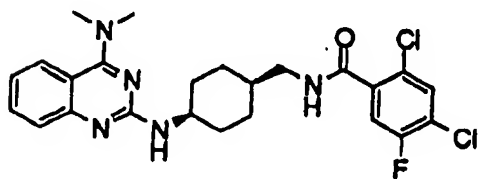
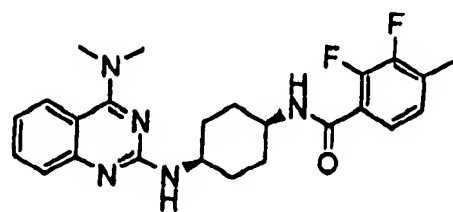
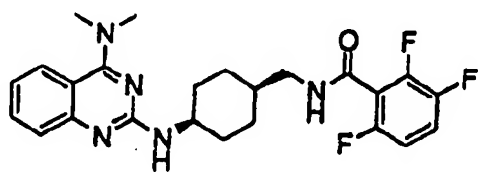




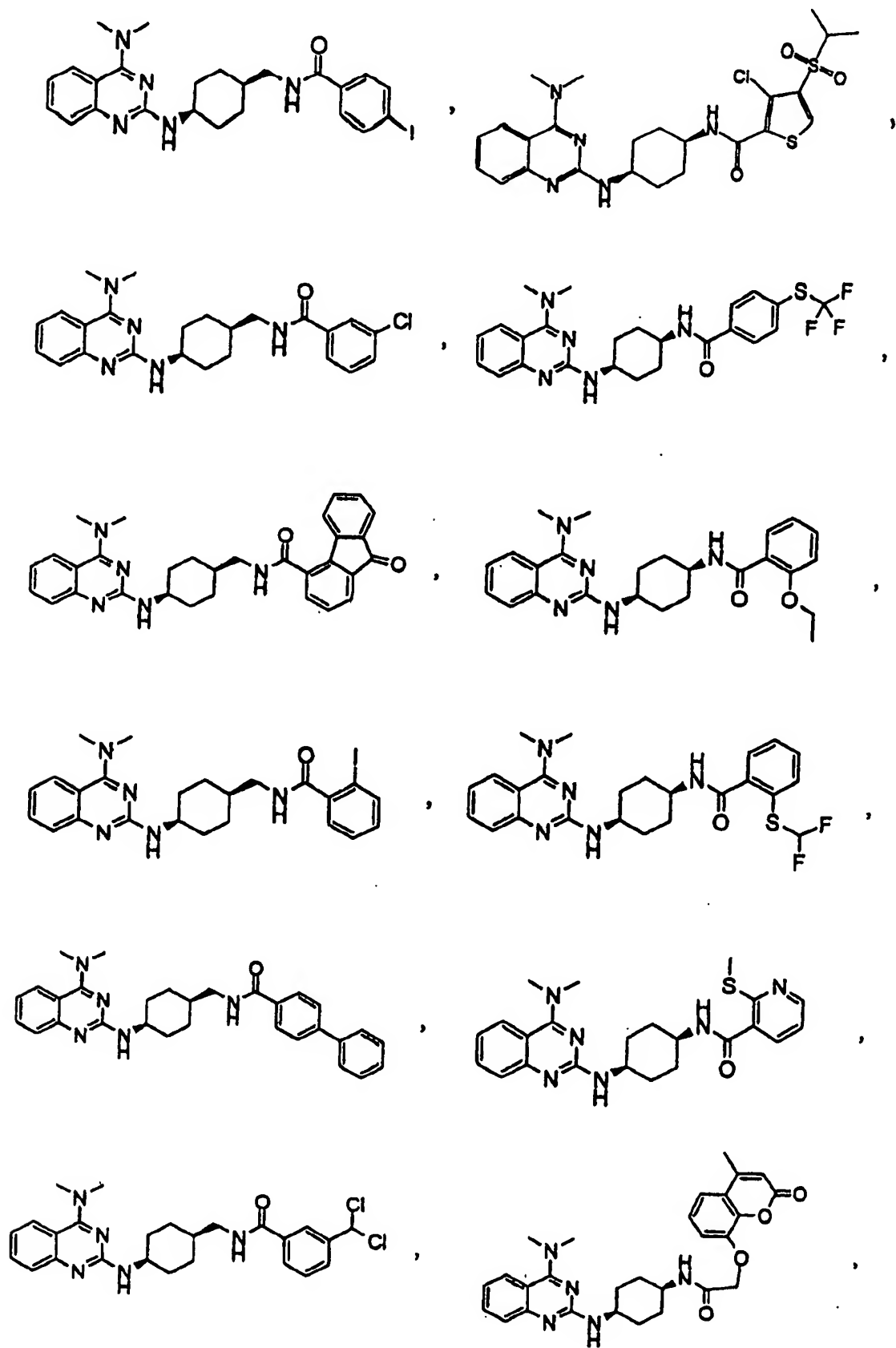


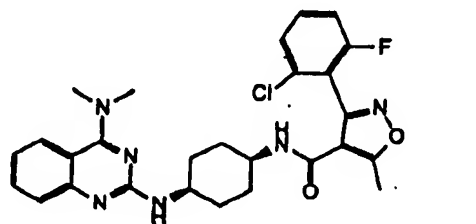
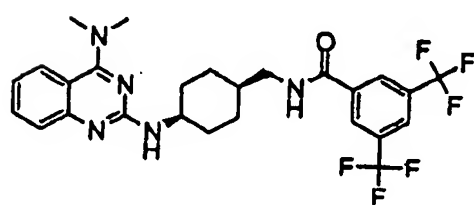
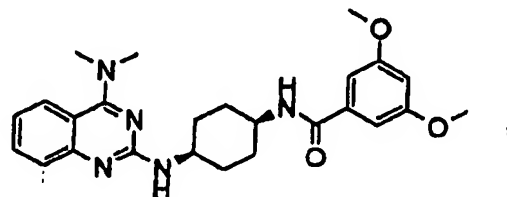
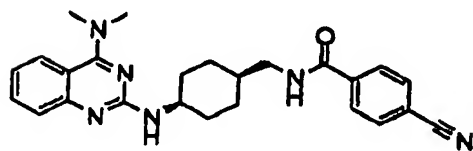
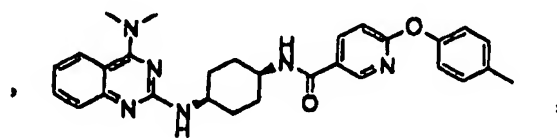
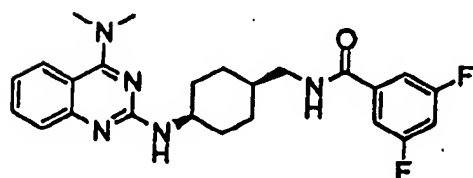
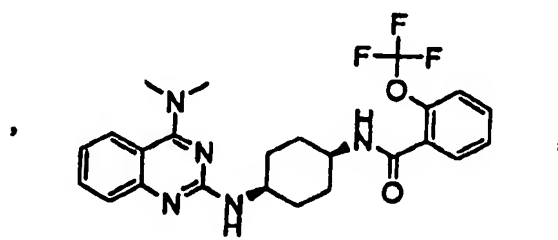
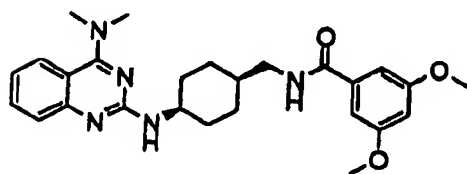
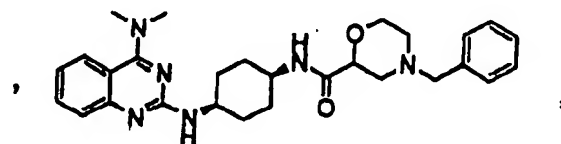
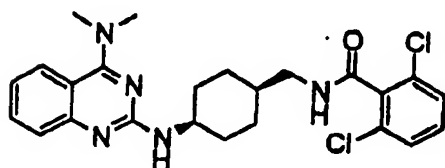
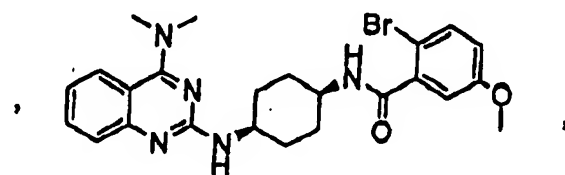
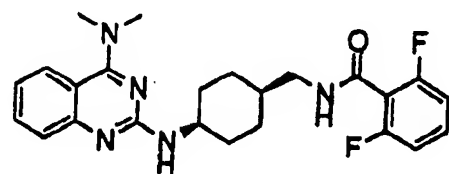


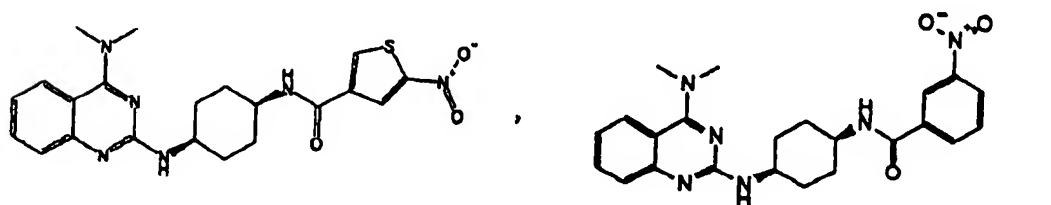
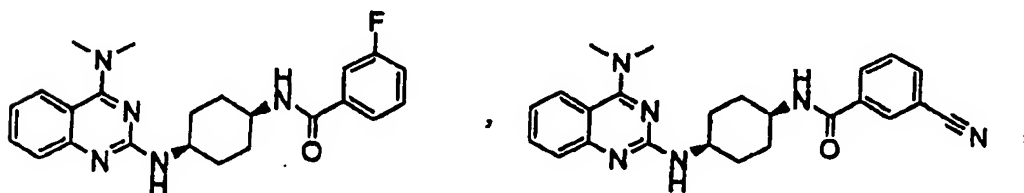
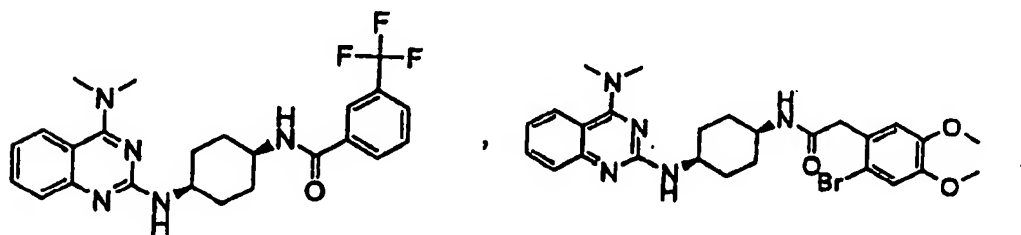
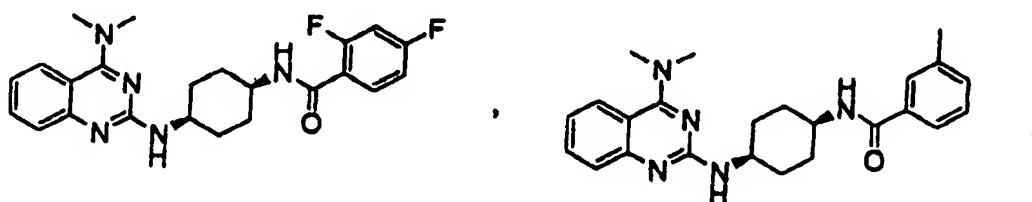
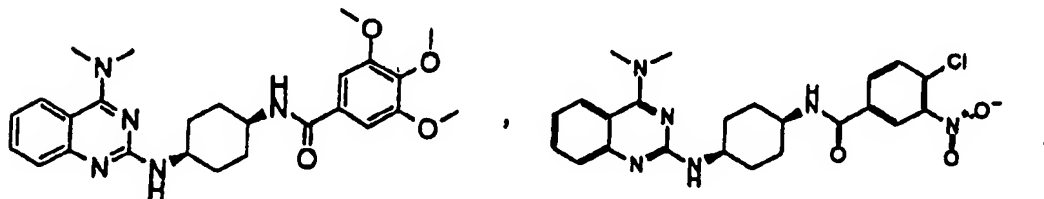
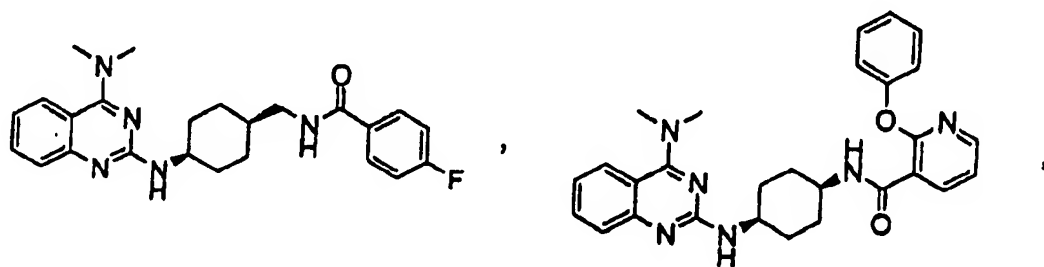


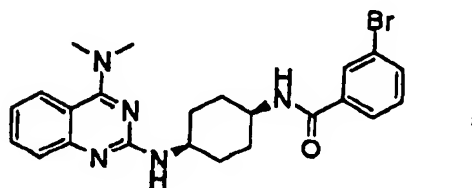
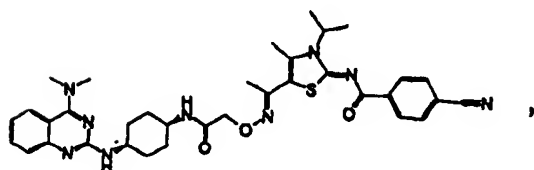
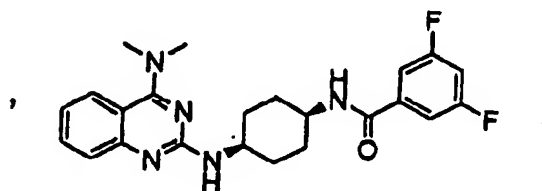
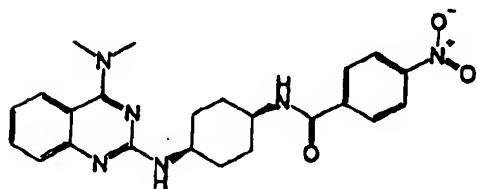
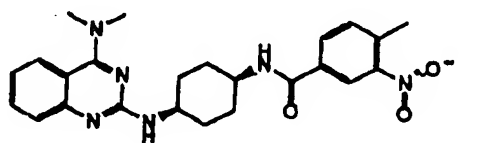
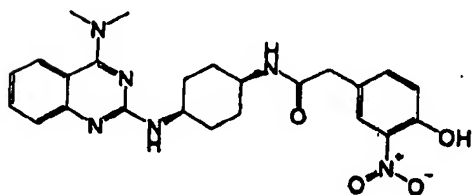
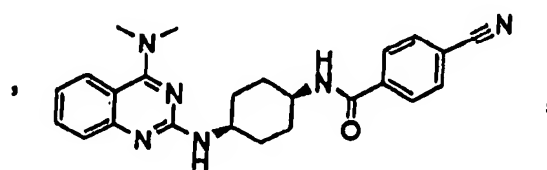
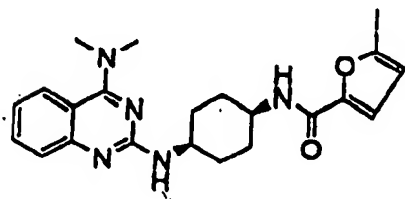
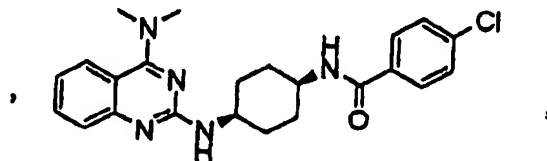
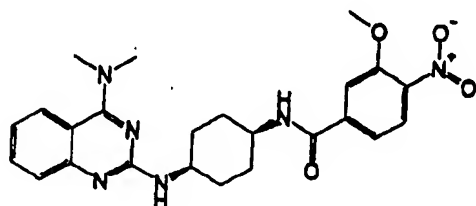
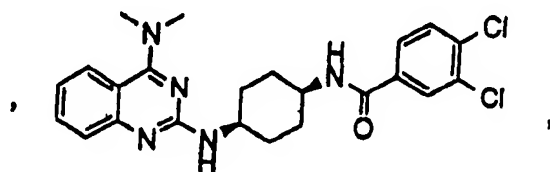
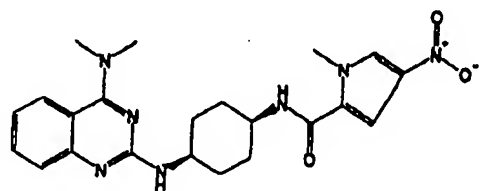


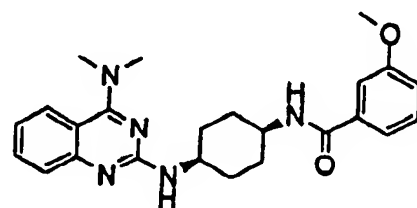
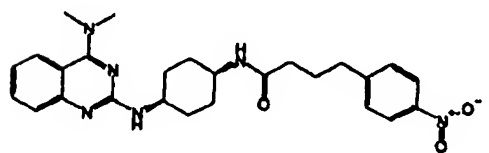
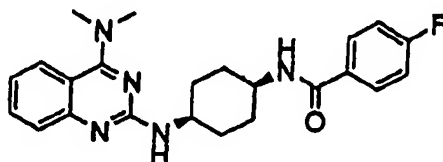
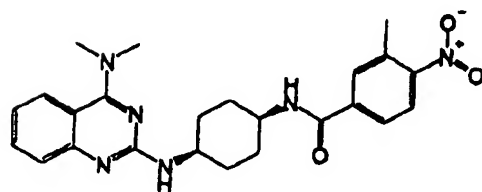
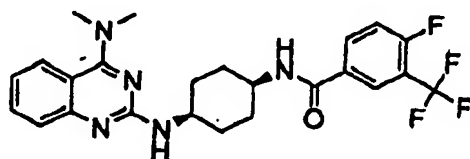
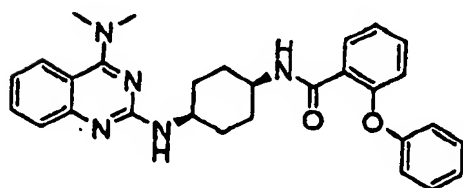
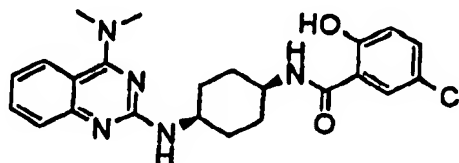
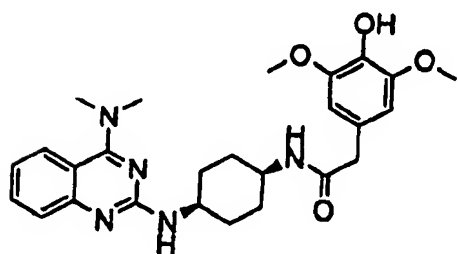
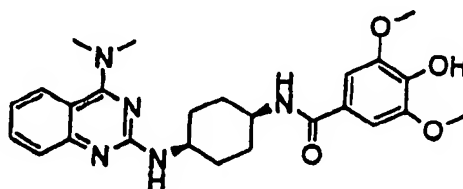
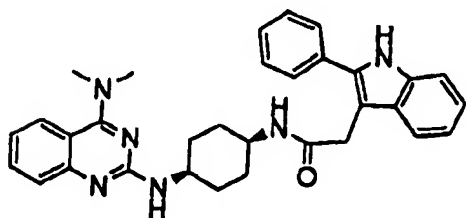
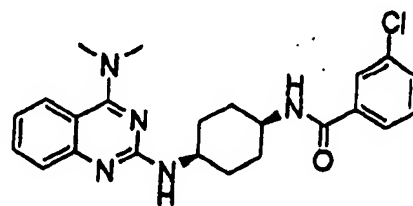
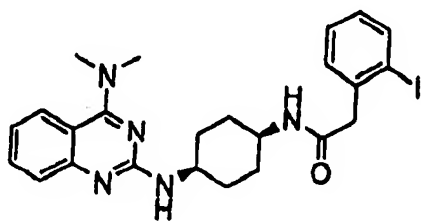


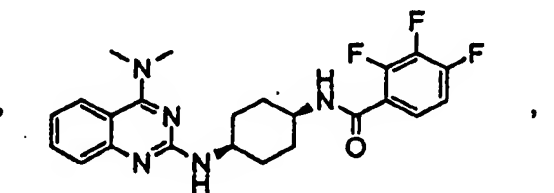
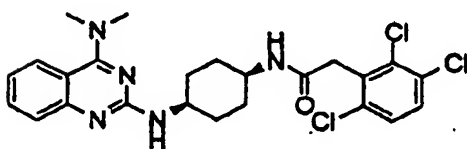
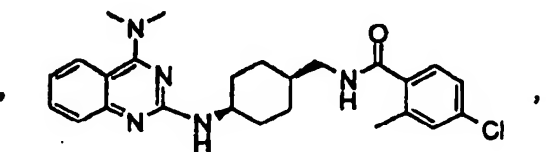
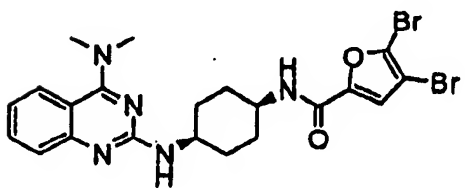
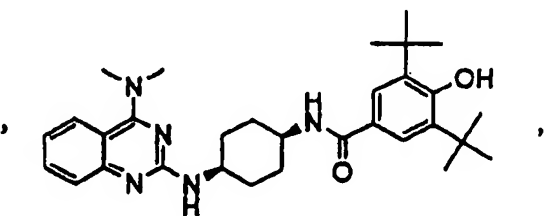
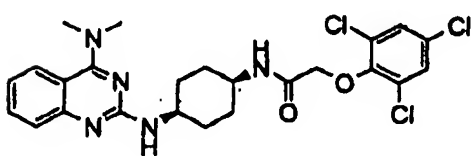
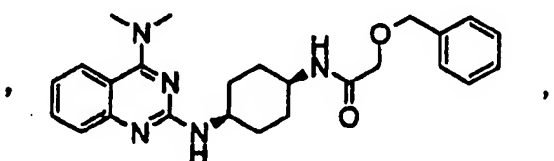
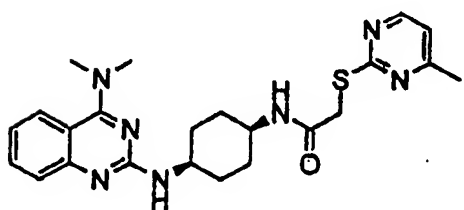
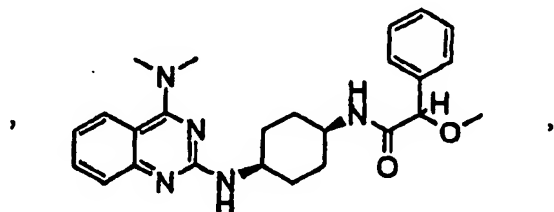
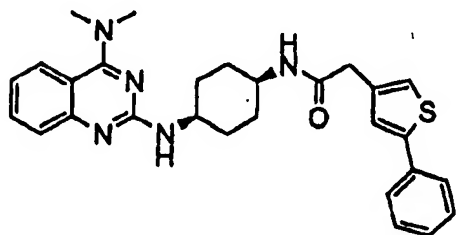
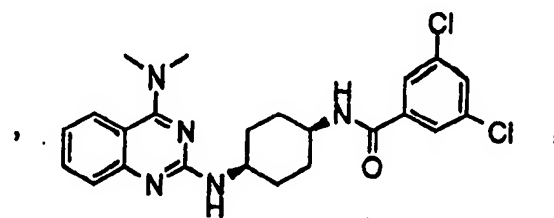
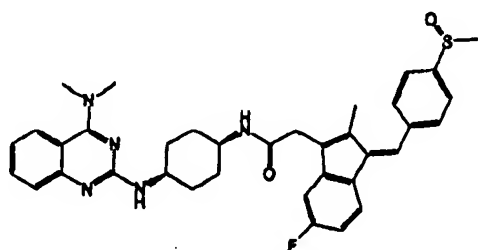


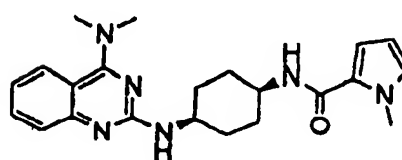
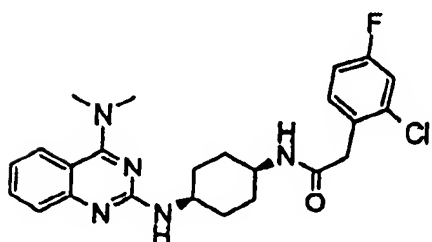
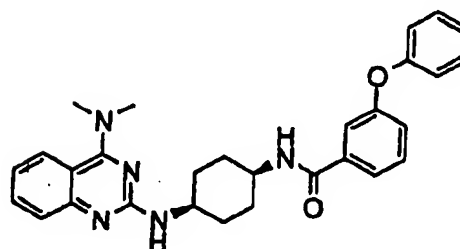
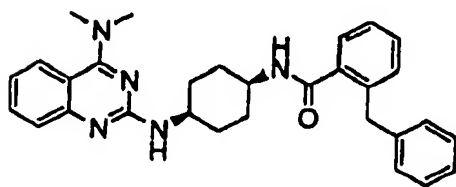
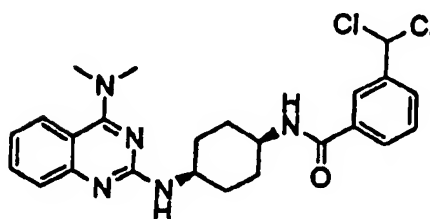
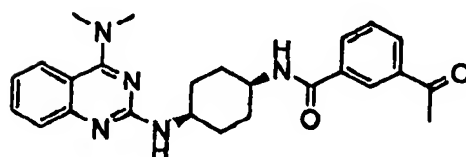
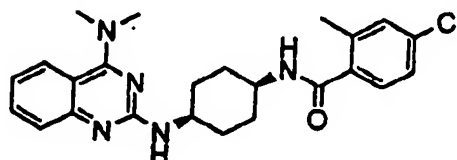
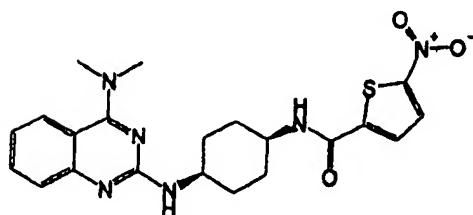
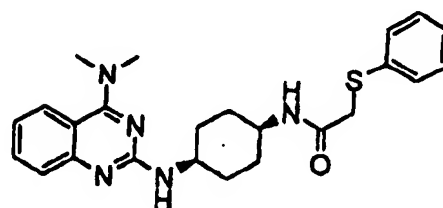
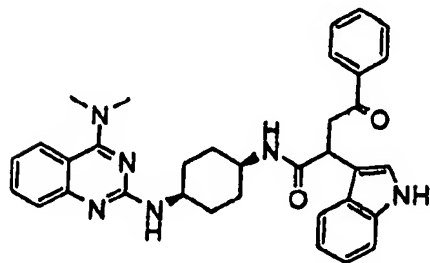
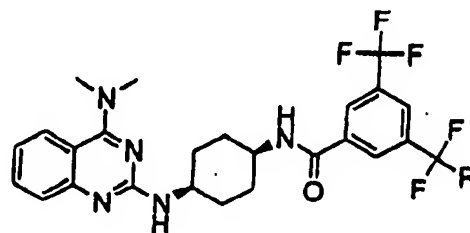
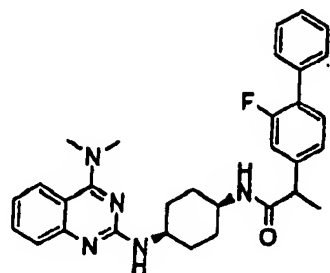


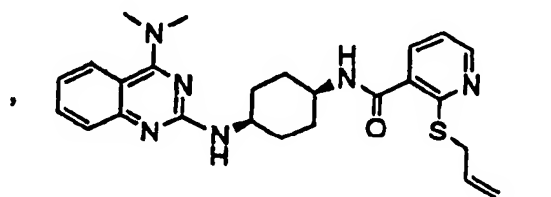
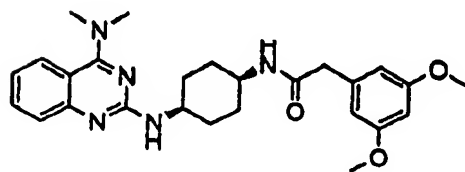
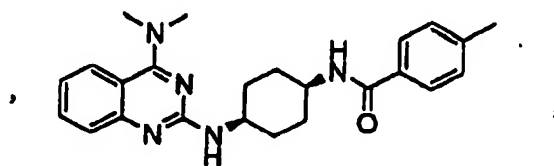
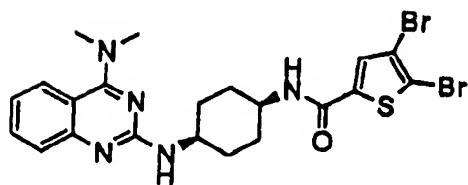
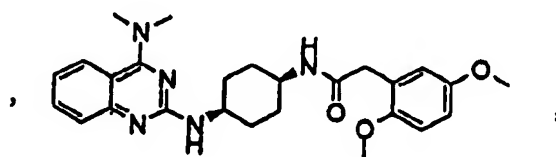
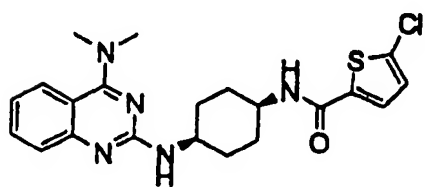
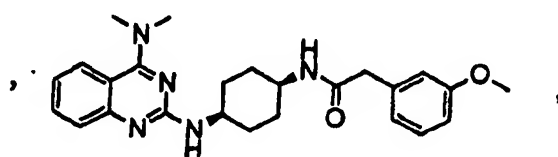
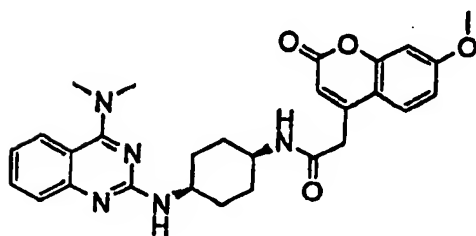
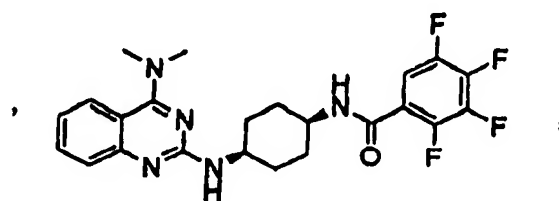
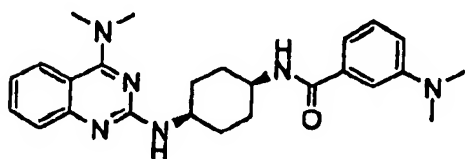
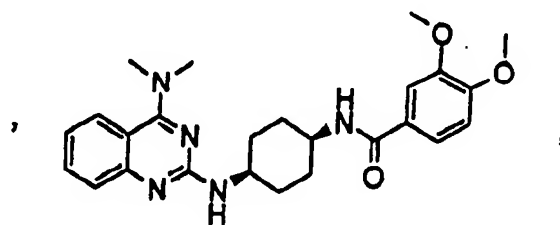
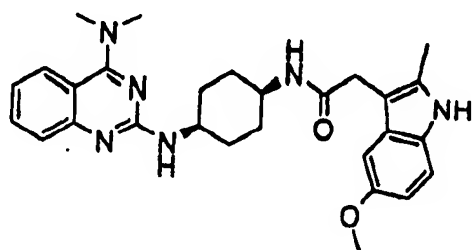




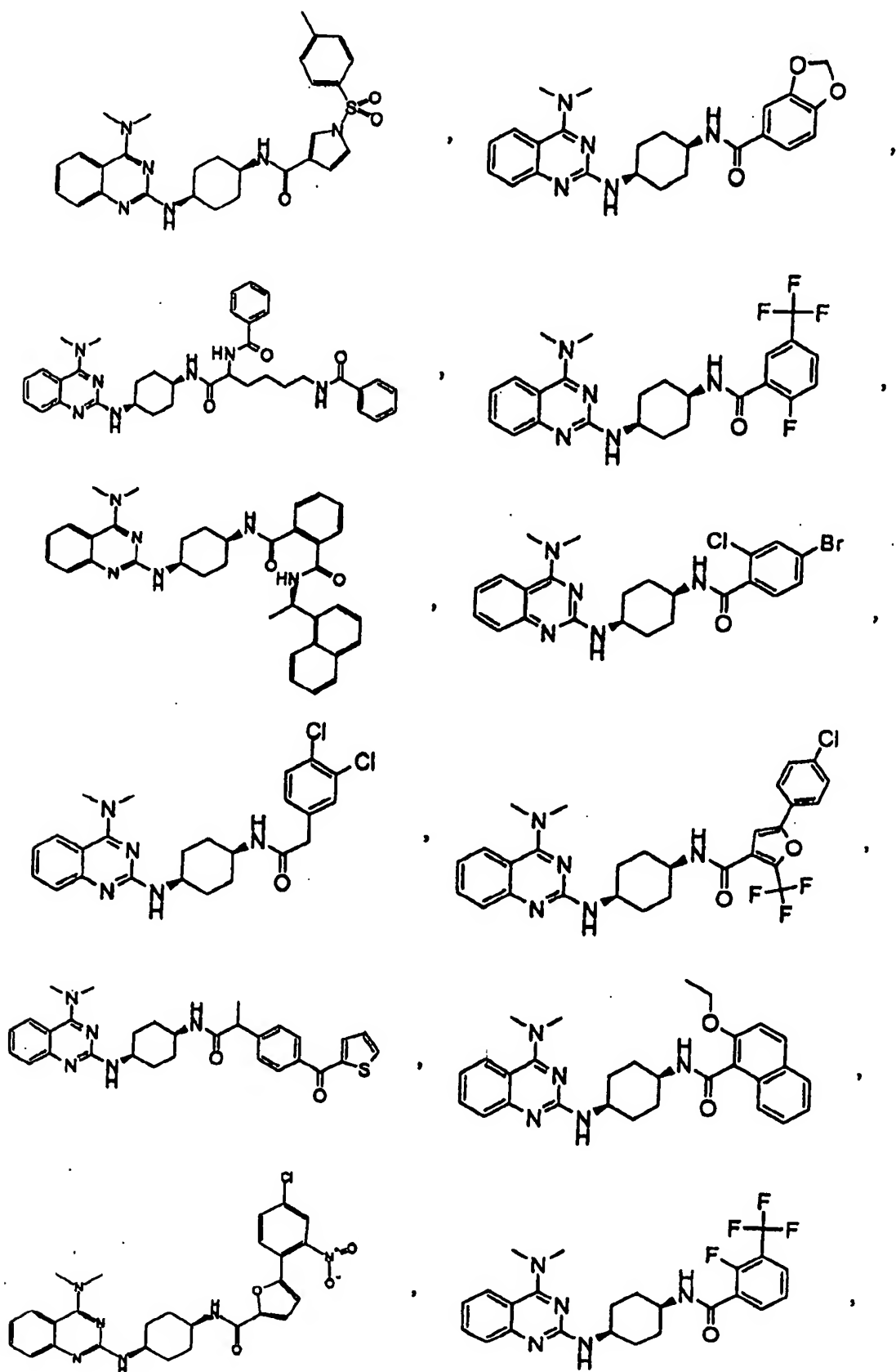


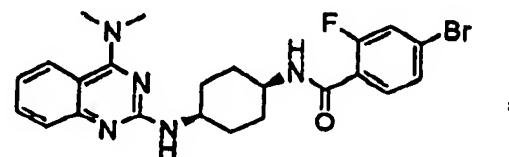
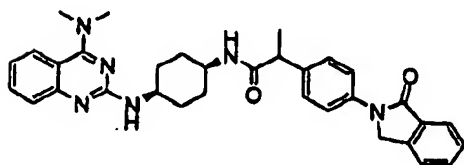
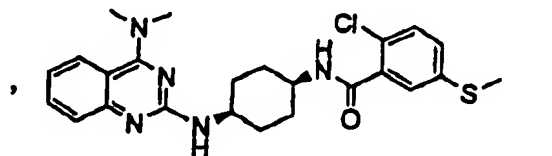
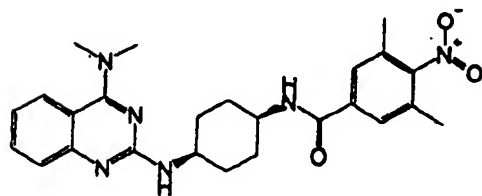
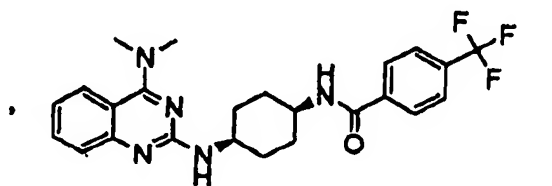
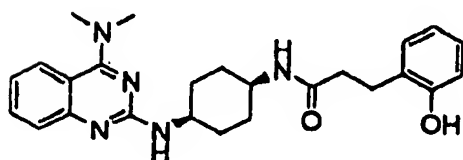
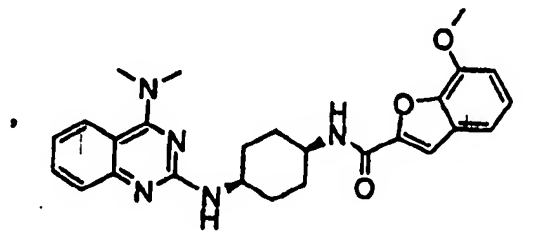
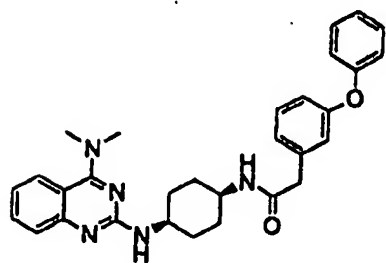
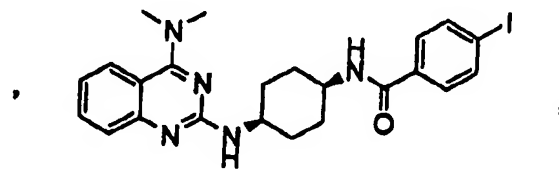
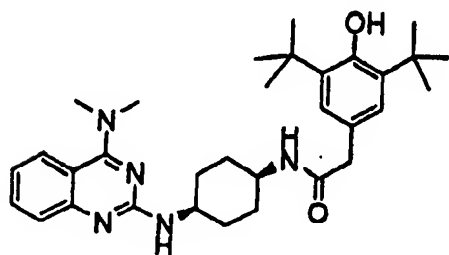
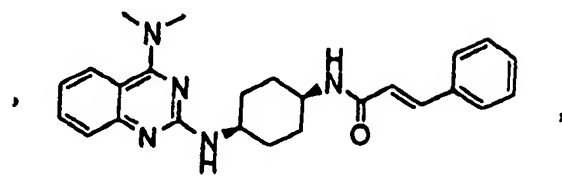
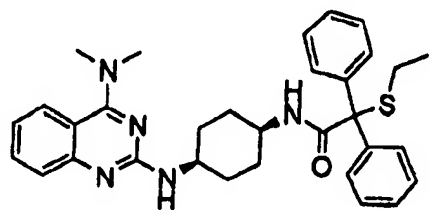


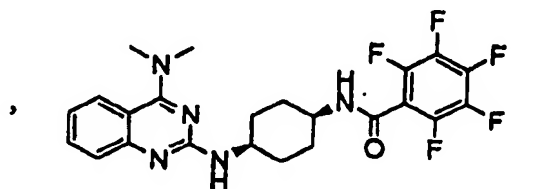
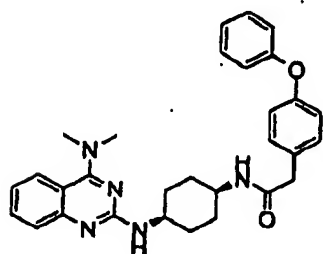
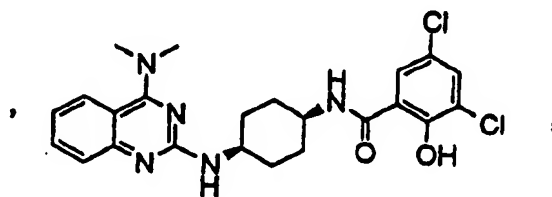
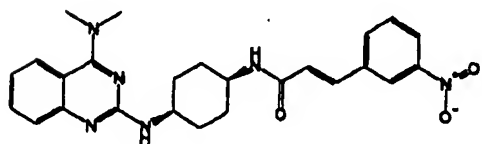
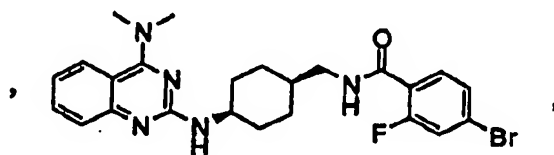
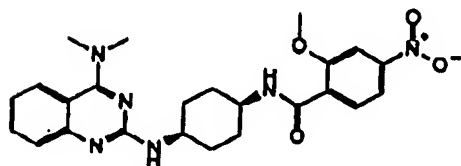
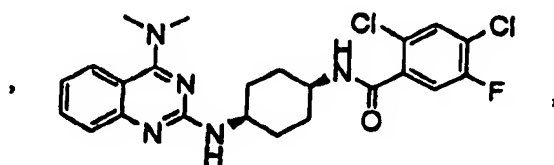
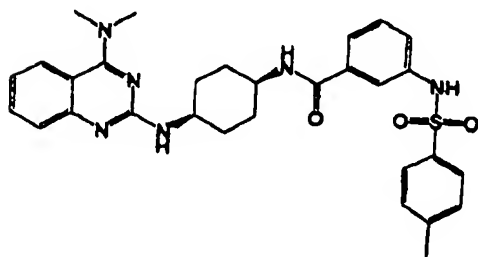
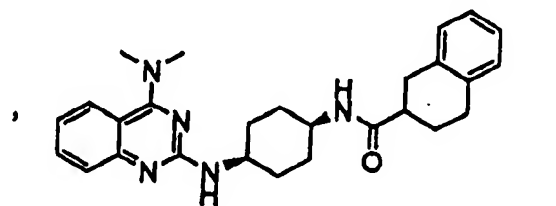
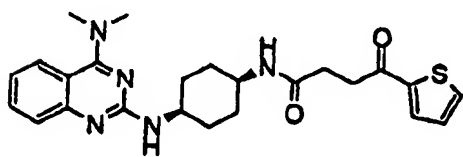
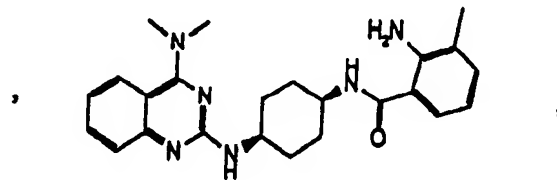
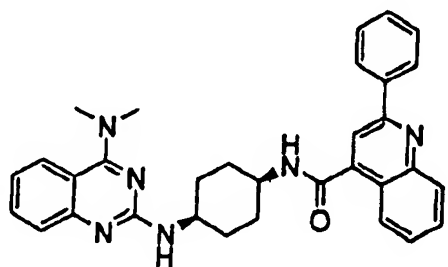


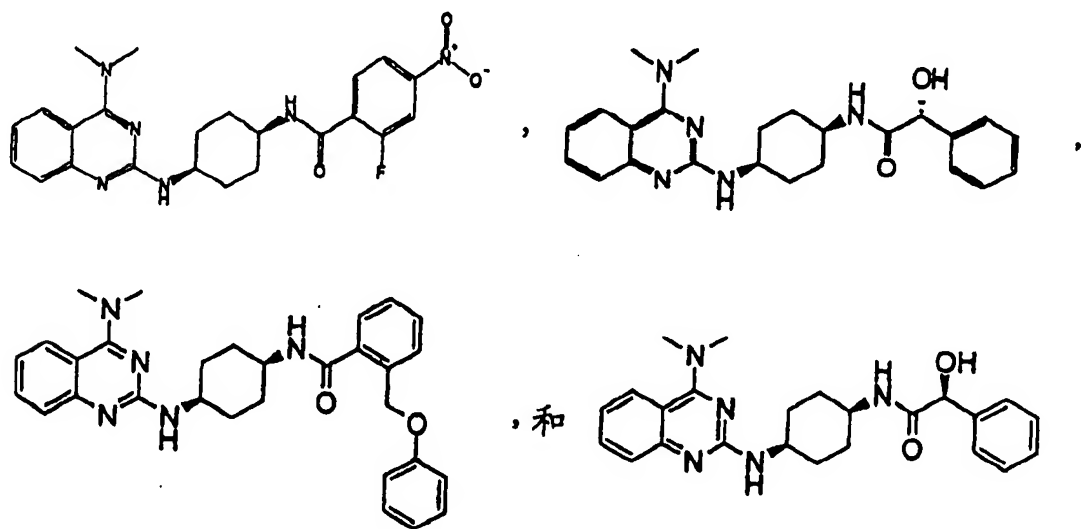












5

10

15

20

本发明的其它更优选化合物为这样的式 I 化合物, 其中:

Q 为式 II 的基团;

R<sub>1</sub> 为

- 5 (i) C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基: C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基、碳环芳基和杂环基;  
 (ii) C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基;  
 (iii) 碳环芳基;  
 (iv) 或杂环基;

R<sub>2</sub> 为甲基氨基或二甲基氨基;

10 L 选自式 XX-XXII 的基团;

Y 为 -C(O)-;

其中碳环芳基为苯基、萘基、蒽基或联苯基;

15 杂环基为 1,3-二氧代-异吲哚基、1H-吲哚基、1-氧代-3H-异苯并呋喃基、2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英基、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂庚因基、4-氧代-3,4-二氢-2,3-二氮杂萘基、9,10,10-三氧代-噻吨基、9H-咕吨基、苯并咪唑基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基、苯并[2,1,3]噁二唑基、苯并[b]噻吩基、呋喃基、咪唑基、异噻唑基、吗啉代、噁茂烷基、哌啶基、吡啶基、喹啉基、噻吩基、喹啉基或苯并噻唑基;

20 卤素为氟、氯、溴或碘。

本发明进一步的其它更优选化合物为这样的式 I 化合物, 其中:

Q 为式 II 的基团;

R<sub>1</sub> 为

- 25 (i) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基: 环戊基; 碳环芳基; 杂环基;  
 (ii) 碳环芳基;  
 (iii) 或杂环基;

$R_2$  为甲基氨基或二甲基氨基;

L 选自式 XX-XXII 的基团;

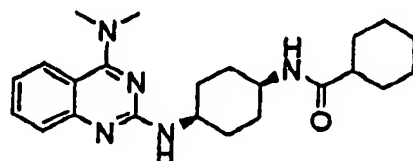
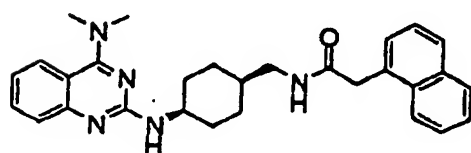
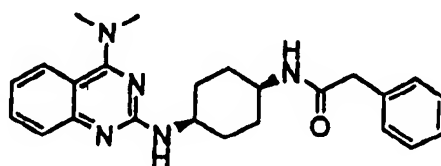
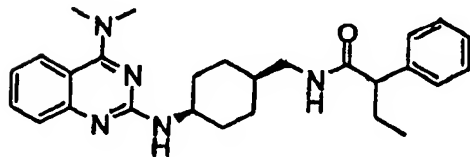
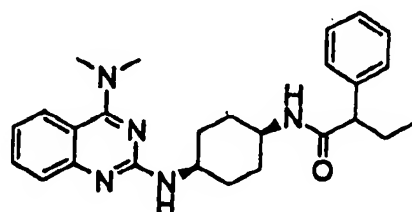
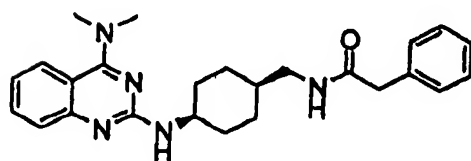
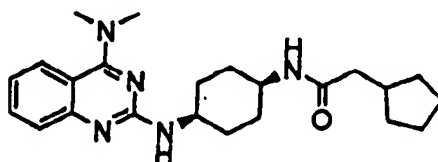
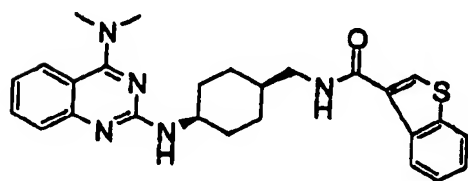
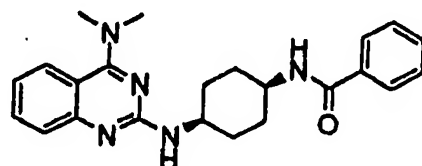
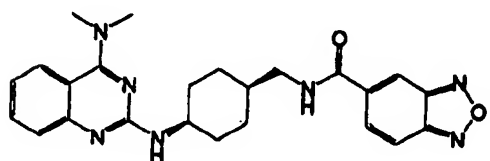
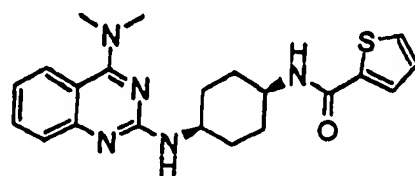
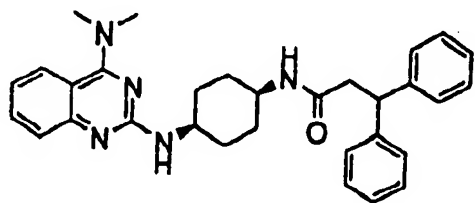
Y 为  $-C(O)-$ ;

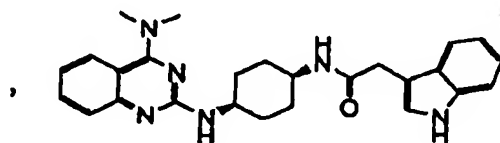
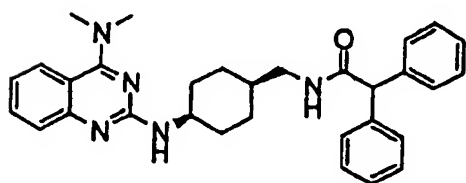
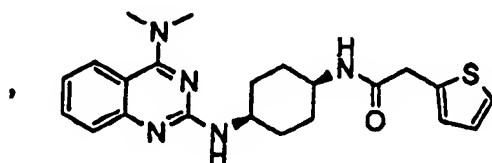
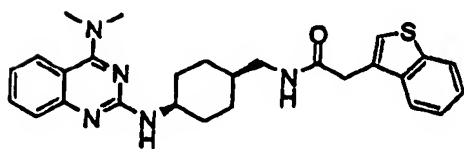
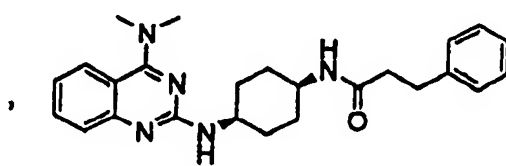
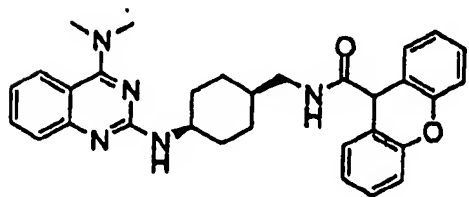
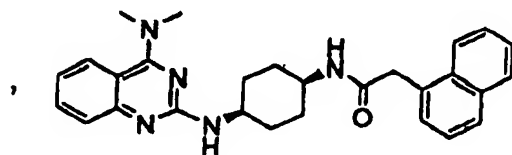
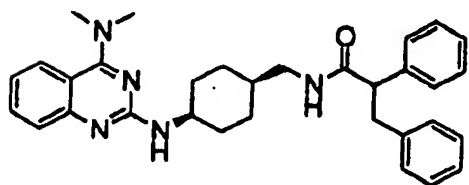
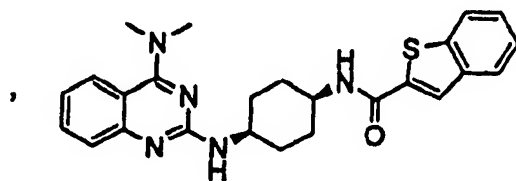
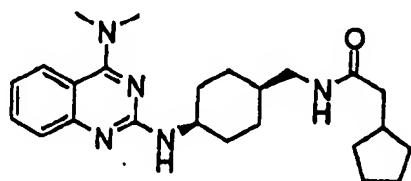
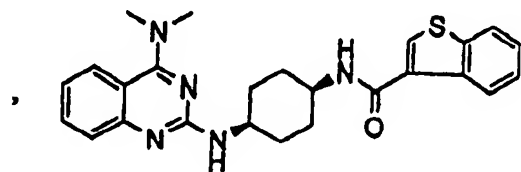
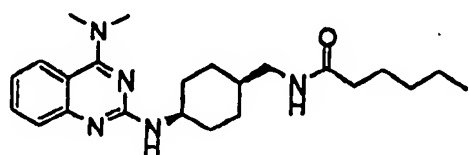
其中碳环芳基为苯基、萘基、蒽基或联苯基;

- 5        杂环基为 9H-咕吨基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基、苯并[2,1,3]噁二唑基、苯并[b]噻吩基、噻吩基、1H-吲哚基、喹喔啉基、喹啉基或苯并噻唑基;

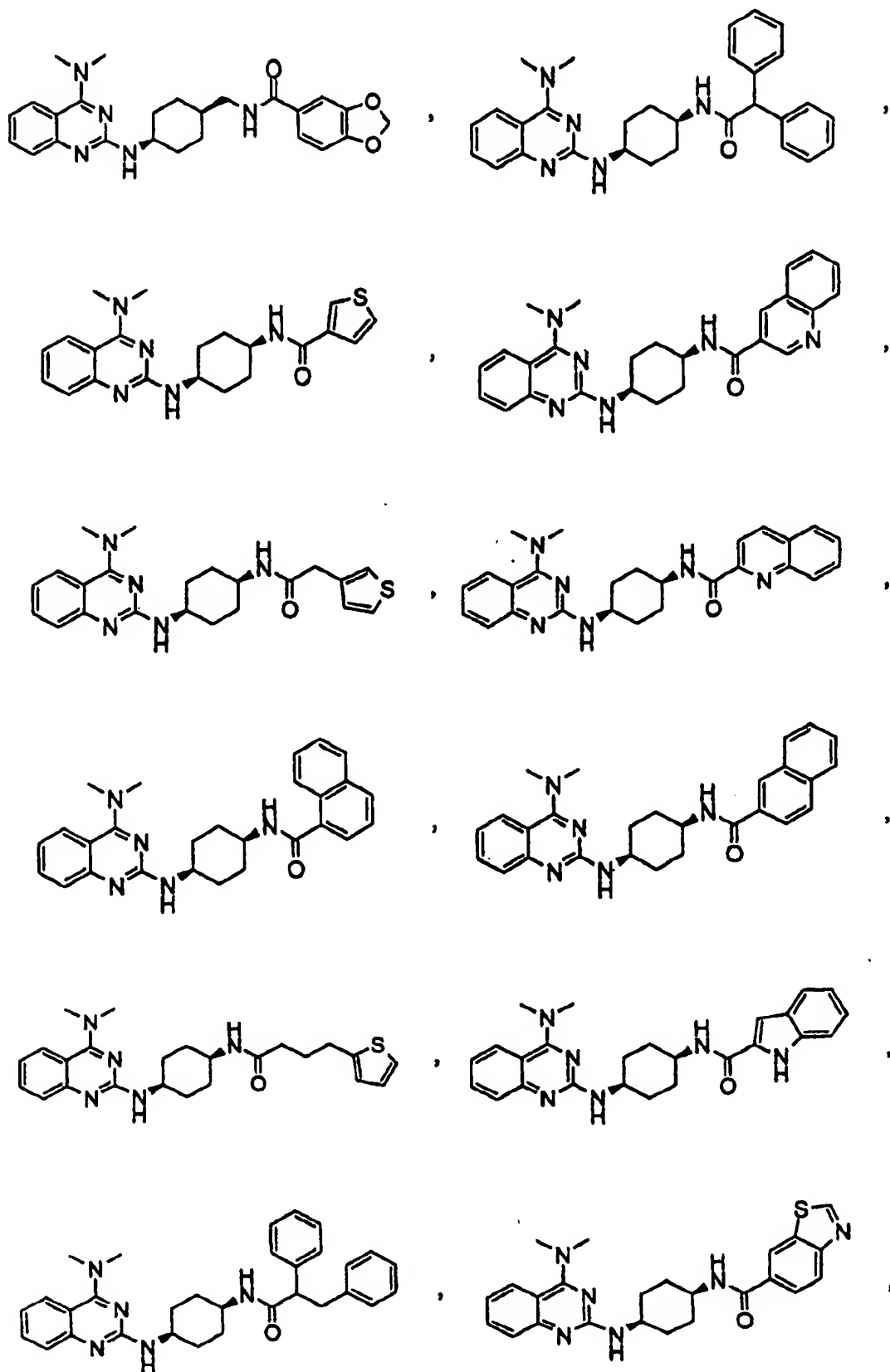
卤素为氟、氯、溴或碘。

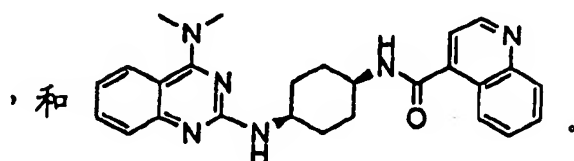
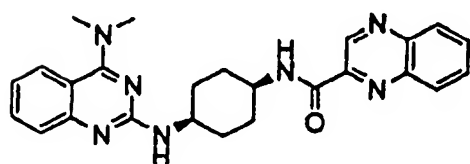
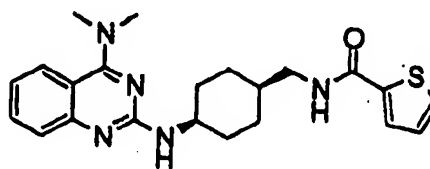
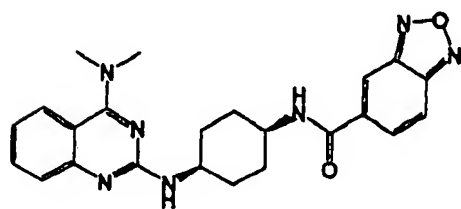
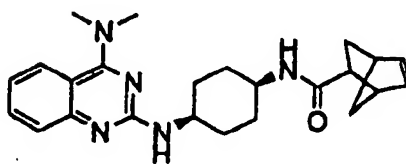
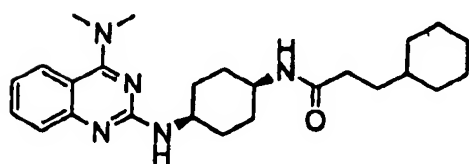
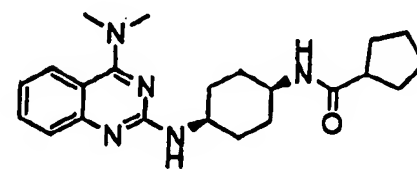
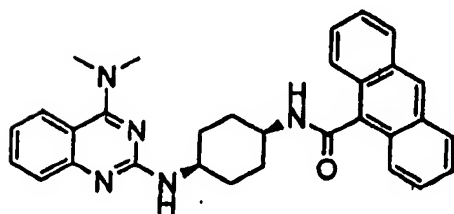
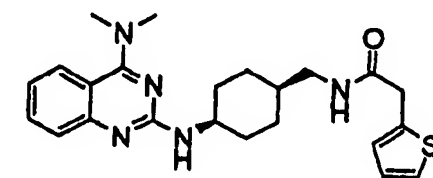
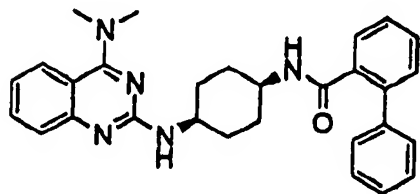
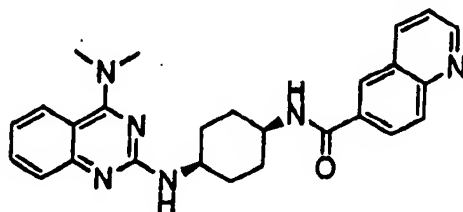
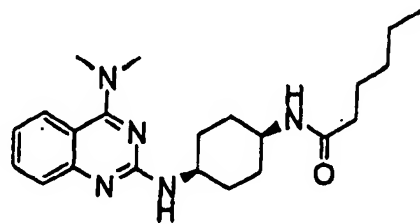
- 10        特别优选以下的化合物或其可能的盐:











, 和

本发明的优选化合物为这样的式 I 化合物, 其中:

Q 为式 II 的基团;

R<sub>1</sub> 为

(i) C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基:

卤素; 羟基; 氧代; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基:

碳环芳基; 杂环基; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基取代的杂环基;

碳环芳氧基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳氧基:

卤素; 硝基; 碳环芳基; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基取代的碳环芳基;

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基: 单-或二-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基氨基、碳环芳基取代的单-或二-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基氨基和卤化碳环芳基取代的单-或二-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基氨基;

单-或二-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基氨基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的单-或二-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基氨基: 氰基、碳环芳基和杂环基; 单-或二-碳环芳基氨基; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基取代的单-或二-碳环芳基氨基; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基羰基氨基; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基羰基氨基; 碳环芳基磺酰基氨基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基磺酰基氨基: 硝基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基和单-或二-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基氨基; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷硫基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷硫基:

单-或二-碳环芳基氨基; 卤化单-或二-碳环芳基氨基; 碳环芳基; 被一个或多个独立选自卤素和 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基的取代基取代的碳环芳基;

碳环芳硫基; 被一个或多个独立选自卤素和 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基的取代基取代的碳环芳硫基; 碳环芳基磺酰基; 卤化碳环芳基磺

酰基；杂环基硫基； $C_3-C_6$  环烷基； $C_1-C_3$  烷基取代的  $C_3-C_6$  环烷基；碳环基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环基：

5 卤素； $C_1-C_3$  烷基； $C_2-C_3$  烯基；碳环芳基取代的  $C_2-C_3$  烯基；被  $C_1-C_3$  烷基亚硫酰基取代的碳环芳基取代的  $C_2-C_3$  烯基；

碳环芳基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基：

10 卤素；羟基；硝基； $C_1-C_4$  烷基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1-C_4$  烷基：

卤素；羟基；碳环芳基；单-或二-碳环芳基氨基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的单-或二-碳环芳基氨基：卤素、硝基、 $C_1-C_3$  烷基、 $C_1-C_3$  烷氧基和卤化  $C_1-C_3$  烷氧基；

15  $C_1-C_3$  烷氧基；被一个或多个独立选自卤素和碳环芳基的取代基取代的  $C_1-C_3$  烷氧基；碳环芳氧基； $C_1-C_3$  烷氧基羰基；单-或二- $C_1-C_3$  烷基氨基； $C_1-C_3$  烷硫基；卤化  $C_1-C_3$  烷硫基； $C_1-C_3$  烷基磺酰基； $C_3-C_6$  环烷基；碳环芳基；杂环基；

20 杂环基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基：

$C_1-C_3$  烷基； $C_1-C_3$  烷氧基；碳环芳基取代的  $C_1-C_3$  烷氧基；碳环芳基；卤化碳环芳基；

25 (ii)  $C_2-C_8$  烯基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_2-C_8$  烯基：

卤素； $C_1-C_3$  烷氧基；碳环芳基取代的  $C_1-C_3$  烷氧基；碳环芳基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基；卤素、羟基、 $C_1-C_3$  烷氧基和卤化  $C_1-C_3$  烷氧基；杂环基；硝

基取代的杂环基;

(iii)  $C_2-C_4$  炔基; 碳环芳基取代的  $C_2-C_4$  炔基;

(iv)  $C_3-C_6$  环烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_3-C_6$  环烷基:

5  $C_1-C_3$  烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1-C_3$  烷基: 羟基、氧代和碳环芳基; 单-或二- $C_1-C_3$  烷基氨基; 碳环芳基取代的单-或二- $C_1-C_3$  烷基氨基; 碳环芳基;

(v)  $C_3-C_6$  环烯基;  $C_1-C_3$  烷基取代的  $C_3-C_6$  环烯基;

(vi) 碳环基; 被一个或多个独立选自羟基和硝基的取代基取代的碳环基;

(vii) 碳环芳基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基:

卤素; 羟基; 氰基; 硝基;  $C_1-C_9$  烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1-C_9$  烷基:

15 卤素; 羟基; 氧代;  $C_1-C_3$  烷氧基; 碳环芳氧基; 单-或二- $C_1-C_3$  烷基氨基-N-氧基; 单-或二- $C_1-C_3$  烷基氨基; 碳环芳基取代的单-或二- $C_1-C_3$  烷基氨基; 单-或二-碳环芳基氨基;  $C_1-C_3$  烷氧基取代的单-或二-碳环芳基氨基; 碳环芳基; 卤化碳环芳基; 杂环基;  $C_1-C_3$  烷基取代的杂环基;

20  $C_2-C_3$  烯基; 碳环芳基取代的  $C_2-C_3$  烯基;  $C_1-C_9$  烷氧基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1-C_9$  烷氧基:

羟基; 卤素; 羧基; 单-或二- $C_1-C_3$  烷基氨基; 碳环芳基; 卤化碳环芳基; 杂环基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基:

25 杂环基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基: 卤素、 $C_1-C_3$  烷基和卤化  $C_1-C_3$  烷基;

$C_2-C_3$  烯基氧基;  $C_1-C_3$  烷基羰氧基; 碳环芳氧基; 被一个或

- 多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳氧基：卤素、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、卤化  $C_1$ - $C_4$  烷基和  $C_1$ - $C_3$  烷氧基；杂环基氧基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基氧基：卤素、 $C_1$ - $C_3$  烷基和卤化  $C_1$ - $C_3$  烷基；(碳环芳基) $S(O)_2O$ ；羧基； $C_1$ - $C_3$  烷氧基羰基；单-或二- $C_1$ - $C_3$  烷基氨基羰基；碳环芳基取代的单-或二- $C_1$ - $C_3$  烷基氨基羰基；氨基；单-或二- $C_1$ - $C_4$  烷基氨基；氟基取代的单-或二- $C_1$ - $C_4$  烷基氨基；单-或二-碳环芳基氨基； $C_1$ - $C_3$  烷基羰基氨基；碳环芳基磺酰基氨基； $C_1$ - $C_3$  烷基取代的碳环芳基磺酰基氨基；(碳环芳基) $NHC(O)NH$ ； $C_1$ - $C_3$  烷氧基取代的(碳环芳基) $NHC(O)NH$ ；卤化  $C_1$ - $C_3$  烷氧基取代的(碳环芳基) $NHC(O)NH$ ； $C_1$ - $C_3$  烷硫基；卤化  $C_1$ - $C_3$  烷硫基；碳环芳硫基；卤化碳环芳硫基； $C_1$ - $C_3$  烷基取代的碳环芳硫基；杂环基硫基； $C_1$ - $C_3$  烷基磺酰基；单-或二- $C_1$ - $C_3$  烷基氨基磺酰基；碳环芳基；被一个或多个独立选自  $C_1$ - $C_7$  烷基和卤化  $C_1$ - $C_7$  烷基的取代基取代的碳环芳基；杂环基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基： $C_1$ - $C_3$  烷基、碳环芳基和卤化碳环芳基；
- (viii) 杂环基；或被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基：
- 卤素；羟基；氟基；硝基； $C_1$ - $C_4$  烷基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基：
- 卤素；羟基；氧代； $C_1$ - $C_3$  烷基羰氧基； $C_1$ - $C_3$  烷氧基羰基； $C_1$ - $C_3$  烷硫基；碳环芳基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷硫基；卤化碳环芳基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷硫基；碳环芳基；被一个或多个独立选自卤素和硝基的取代基取代的碳环芳基；杂环基；
- $C_1$ - $C_3$  烷氧基；碳环芳基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷氧基；碳环芳氧基； $C_1$ - $C_3$  烷基取代的碳环芳氧基；单-或二- $C_1$ - $C_3$  烷基氨基； $C_1$ -

5  $C_4$  烷基羰基氨基;  $C_1$ - $C_3$  烷硫基; 碳环芳硫基; 卤化碳环芳硫基;  $C_1$ - $C_3$  烷氧基羰基取代的碳环芳硫基; 杂环基硫基;  $C_1$ - $C_3$  烷基取代的杂环基硫基;  $C_1$ - $C_3$  烷基磺酰基; 碳环芳基磺酰基;  $C_1$ - $C_4$  烷基取代的碳环芳基磺酰基;  $C_1$ - $C_3$  烷氧基羰基; 碳环芳基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基:

10 卤素; 硝基;  $C_1$ - $C_3$  烷基; 卤化  $C_1$ - $C_3$  烷基;  $C_1$ - $C_3$  烷氧基; 卤化  $C_1$ - $C_3$  烷氧基;  
杂环基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基:  $C_1$ - $C_3$  烷基、卤化  $C_1$ - $C_3$  烷基、 $C_1$ - $C_3$  烷氧基和  $C_1$ - $C_3$  烷氧基羰基;

$R_2$  为  $-NHNH_2$ 、 $-NHNHBoc$ 、 $-N(R_{2a})(R_{2b})$ 、吗啉代、4-乙酰基-哌嗪基或 4-苯基-哌嗪基;

15 其中  $R_{2a}$  为 H 或  $C_1$ - $C_3$  烷基;  
 $R_{2b}$  为  $C_1$ - $C_4$  烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基:

20 羟基;  $C_1$ - $C_3$  烷氧基; 氨基;  $-NHBoc$ ;  $C_3$ - $C_6$  环烷基; 碳环芳基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基: 卤素、 $C_1$ - $C_3$  烷基、 $C_1$ - $C_3$  烷氧基和  $-SO_2NH_2$ ; 杂环基;  
 $C_3$ - $C_6$  环烷基; 碳环芳基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基: 卤素、 $C_1$ - $C_3$  烷基和  $C_1$ - $C_3$  烷氧基;  
或式 IV 的基团;

25 其中 Boc 为氨基甲酸叔丁酯;  $R_3$  为  $C_1$ - $C_3$  烷基或被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷基: 碳环芳基、卤化碳环芳基和  $C_1$ - $C_3$  烷氧基取代的碳环芳基;

L 选自式 V-XIX 的基团;

其中  $R_4$  为 H 或  $C_1$ - $C_3$  烷基;

$R_5$  为 H、 $C_1$ - $C_3$  烷基或取代的碳环芳基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷基;

Y 为  $-(CH_2)_m$ , m 为 0 或 1;

其中碳环芳基为苯基、萘基、联苯基或菲基;

碳环基为 9H-芴基、9-氧代-芴基、茚基、蒽醌基、茚满基或茚基;

- 5 杂环基为 1,2,3-噻二唑基、1,2,3-三唑基、1,2-二氢-3-氧代-吡唑基、1,3,4-噻二唑基、1,3-二氧代-异吲哚基、1,3-二氧戊环基、1H-吲哚基、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶基、1H-吡咯基、2,2',5',2''-三联噻吩基、2,2'-联噻吩基、2,3-二氢-1-氧代-异吲哚基、2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英基、2,3-二氢-苯并呋喃基、2,4-二氢-3-氧代-吡唑基、2H-苯并吡喃基、2-氧代-吡咯烷基、3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪基、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂庚因基、4H-苯并[1,3]二噁英基、4H-苯并吡喃基、4-氧代-1,5,6,7-四氢-吲哚基、4-氧代-苯并吡喃基、9H-吡唑基、9H-咕吨基、氮杂环丁烷基、苯并咪唑基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基、苯并[b]噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、呋喃基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、咪唑基、异噻唑基、吗啉代、(2-或 3-)吗啉基、噁茂烷基、哌嗪基、哌啶基、吡唑并[5,1-b]噻唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、喹啉基、喹喔啉基、噻唑烷基、噻唑基、噻吩基或硫杂茂烷基;
- 10 2-氧代-吡咯烷基、3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪基、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂庚因基、4H-苯并[1,3]二噁英基、4H-苯并吡喃基、4-氧代-1,5,6,7-四氢-吲哚基、4-氧代-苯并吡喃基、9H-吡唑基、9H-咕吨基、氮杂环丁烷基、苯并咪唑基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基、苯并[b]噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、呋喃基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、咪唑基、异噻唑基、吗啉代、(2-或 3-)吗啉基、噁茂烷基、哌嗪基、哌啶基、吡唑并[5,1-b]噻唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、喹啉基、喹喔啉基、噻唑烷基、噻唑基、噻吩基或硫杂茂烷基;
- 15 噻吩基、噻唑基、噻吩基或硫杂茂烷基;

卤素为氟、氯、溴或碘。

- 20 本发明的其它优选化合物为这样的式 I 化合物, 其中:

Q 为式 II 的基团;

$R_1$  为

(i) 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_{10}$  烷基:

- 25 甲氧基; 碳环芳基取代的甲氧基; 碳环芳氧基; 卤代碳环芳氧基; 氰基取代的单  $C_1$ - $C_2$  烷基氨基; 碳环芳基取代的单-或二- $C_1$ - $C_2$  烷基氨基; 单碳环芳基氨基; 甲基取代的单碳环芳基氨基; 甲基取代的碳环芳基磺酰基氨基; 碳环芳基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基:



卤素; 硝基;  $C_1$ - $C_4$  烷基; 碳环芳基取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基;  
羟基取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基;  $C_1$ - $C_2$  烷氧基; 卤化  $C_1$ - $C_2$  烷氧基;

碳环芳基取代的杂环基;

5 (ii)被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_2$ - $C_8$  烯基:

碳环芳基取代的甲氧基; 碳环芳基; 甲氧基取代的碳环芳基;

(iii)碳环芳基取代的  $C_2$ - $C_4$  炔基;

(iv)碳环芳基甲基取代的环己基;

(v)碳环基;

10 (vi)碳环芳基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基:

卤素; 羟基; 氰基; 氨基;  $C_1$ - $C_9$  烷基; 卤化  $C_1$ - $C_9$  烷基;  $C_1$ - $C_9$  烷氧基; 被一个或多个独立选自卤素和卤化碳环芳基的取代基取代的  $C_1$ - $C_9$  烷氧基; 丙烯氧基; 甲基氨基; 二- $C_1$ - $C_2$  烷基氨基; 氰基取代的二- $C_1$ - $C_2$  烷基氨基; 甲硫基; 卤化甲硫基;

15

(vii)杂环基; 或被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基:

卤素;  $C_1$ - $C_4$  烷基; 羟基取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基; 碳环芳基取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基; 甲氧基;  $C_1$ - $C_2$  烷氧基羰基; 甲氧基羰基取代的碳环芳硫基; 碳环芳基; 被一个或多个独立选自卤素和卤化甲基的取代基取代的碳环芳基; 杂环基;

20

$R_2$  为甲基氨基或二甲基氨基;

L 为式 Va、VIIIa 或 IXa 的基团;

25 其中  $R_4$  和  $R_5$  独立选自 H 或  $C_1$ - $C_3$  烷基;

Y 为  $-(CH_2)_m$ , m 为 0 或 1;

其中碳环芳基为苯基、萘基、联苯基或菲基;

碳环基为 9H-芴基、茕基或蒽醌基;

- 杂环基为 1,2,3-噻二唑基、1,2,3-三唑基、1,2-二氢-3-氧代-吡唑基、1,3-二氧戊环基、1H-吲哚基、1H-吡咯基、2,2',5',2"-三联噻吩基、2,2'-联噻吩基、2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英基、3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪基、4-氧代-苯并吡喃基、9H-吡唑基、9H-咕吨基、苯并咪唑基、
- 5 苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基、苯并[b]噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、呋喃基、咪唑基、异噻唑基、噻茂烷基、吡唑并[5,1-b]噻唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、喹啉基、喹喔啉基、噻唑烷基、噻唑基、噻吩基、2H-苯并吡喃基、4H-苯并[1,3]二噁英基、氮杂环丁烷基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、(2-或 3-)吗啉基或 2,3-二氢-苯并呋喃基；
- 10 卤素为氟、氯、溴或碘。

本发明的其它更优选化合物为这样的式 I 化合物，其中：

Q 为式 II 的基团；

R<sub>1</sub> 为

- 15 (i)被一个或多个独立选自以下的取代基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> 烷基：  
 甲氧基；碳环芳基取代的甲氧基；碳环芳氧基；卤化碳环芳氧基；氨基取代的单乙基氨基；碳环芳基取代的二甲基氨基；单碳环芳基氨基；甲基取代的单碳环芳基氨基；甲基取代的碳环芳基磺酰基氨基；碳环芳基；被一个或多个独立选自以下
- 20 的取代基取代的碳环芳基：  
 卤素；硝基；C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基；碳环芳基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基；羟基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基；甲氧基；卤化甲氧基；碳环芳基取代的杂环基；
- (ii)被一个或多个独立选自以下的取代基取代的 C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> 烯基：
- 25 碳环芳基取代的甲氧基；碳环芳基；甲氧基取代的碳环芳基；
- (iii)碳环芳基取代的丁炔基；
- (iv)碳环芳基甲基取代的环己基；
- (v)碳环基；

(vi)碳环芳基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基：

5 卤素；羟基；氰基；氨基； $C_1$ - $C_2$ 烷基；卤化甲基； $C_1$ - $C_3$ 烷氧基；被一个或多个独立选自卤素和卤化碳环芳基的取代基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷氧基；丙烯氧基；二- $C_1$ - $C_2$  烷基氨基；氰基取代的二- $C_1$ - $C_2$  烷基氨基；甲硫基；卤化甲硫基；

(vii)杂环基；或被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基：

10 卤素； $C_1$ - $C_3$ 烷基；羟基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷基；碳环芳基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷基；甲氧基；乙氧基羰基；甲氧基羰基取代的碳环芳硫基；碳环芳基；被一个或多个独立选自卤素和卤化甲基的取代基取代的碳环芳基；杂环基；

$R_2$  为甲基氨基或二甲基氨基；

L 选自式 XX-XXII 的基团；

15 Y 为  $-(CH_2)_m$ ，m 为 0 或 1；

其中碳环芳基为苯基、萘基或联苯基；

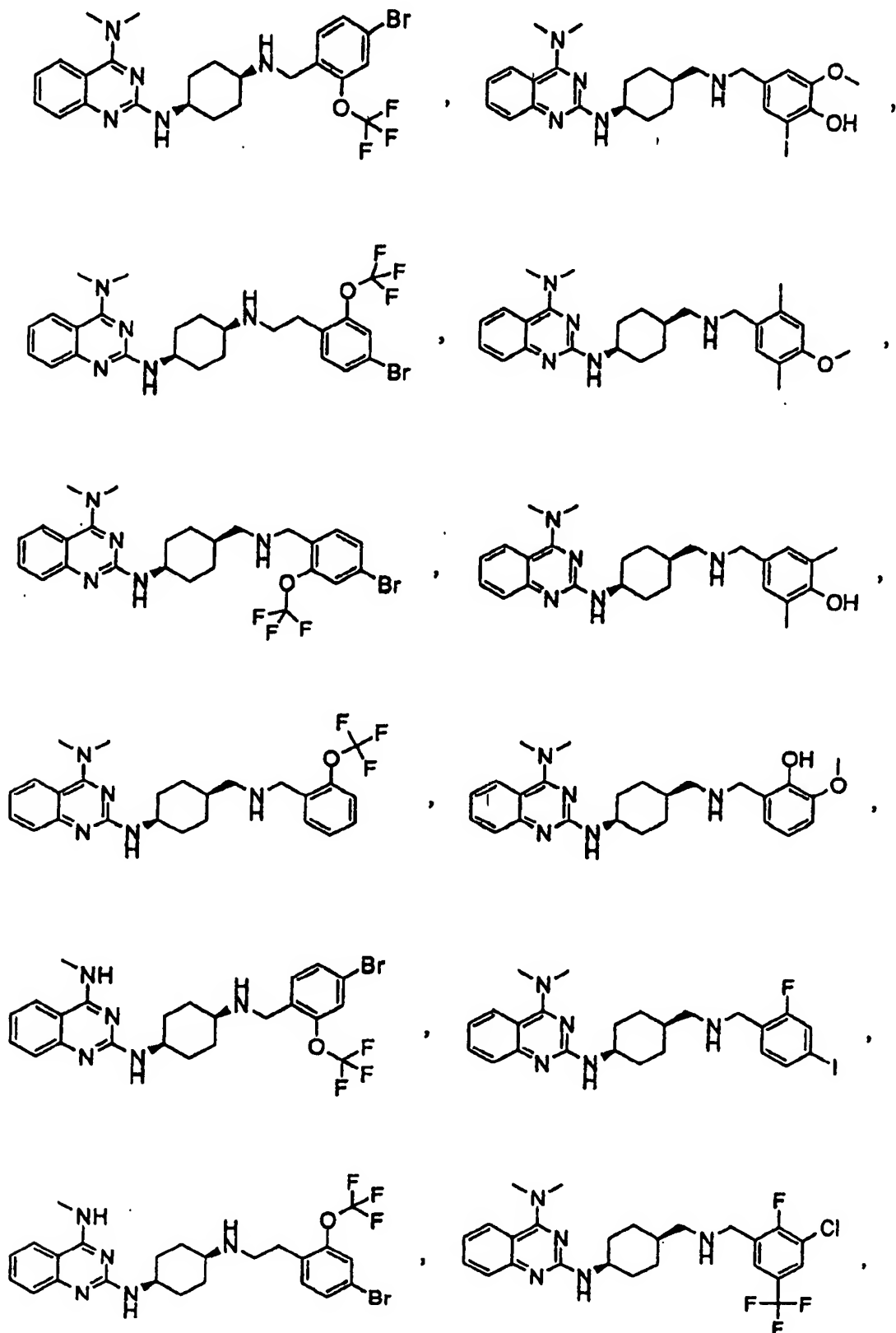
碳环基为苊基；

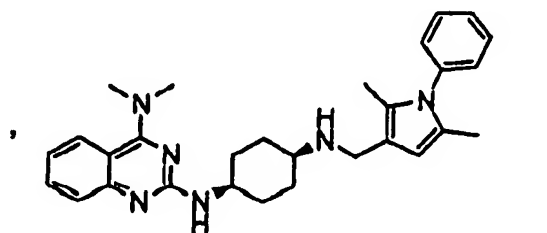
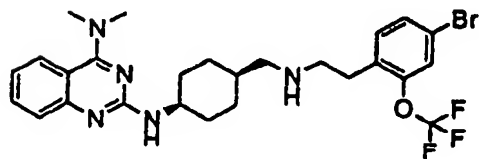
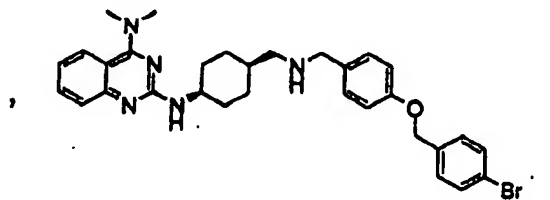
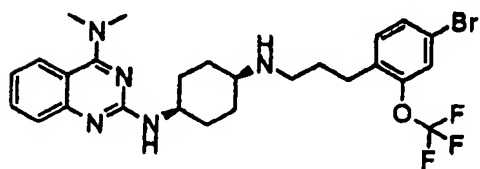
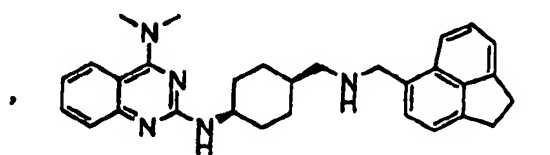
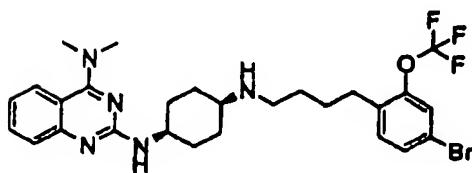
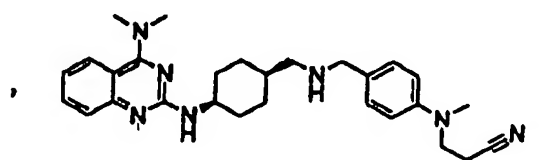
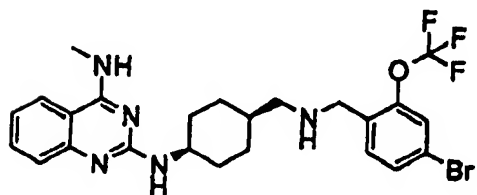
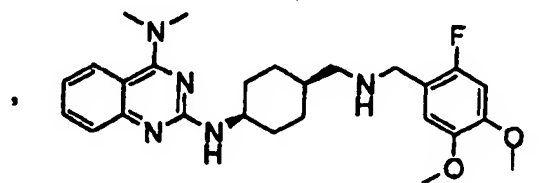
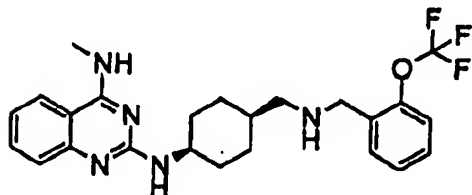
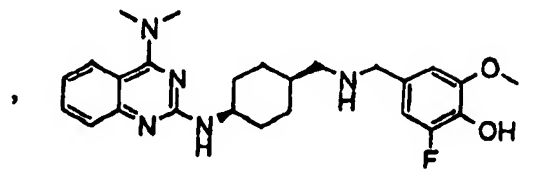
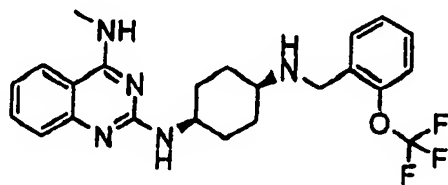
20 杂环基为 1H-吡啶基、1H-吡咯基、2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英基、9H-吡唑基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基、呋喃基、吡唑基、噻吩基、4-氧代-苯并吡喃基、氮杂环丁烷基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、吡啶基、咪唑基、2,3-二氢-苯并呋喃基或苯并[b]噻吩基；

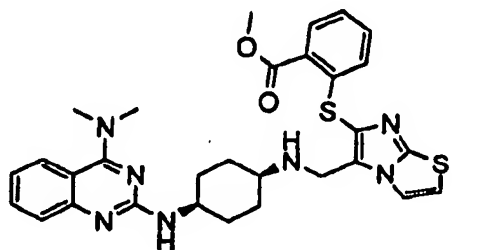
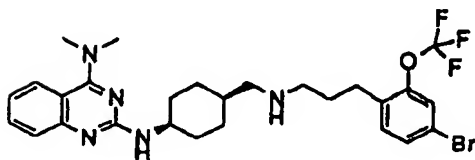
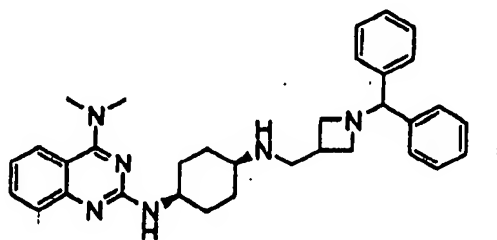
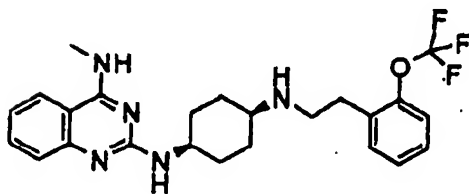
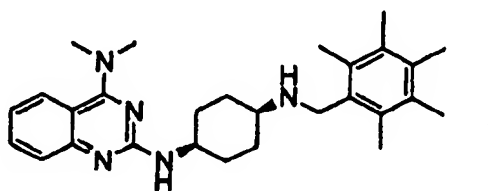
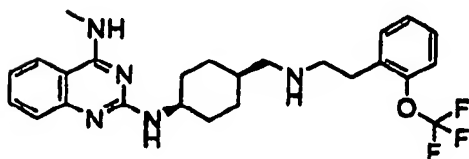
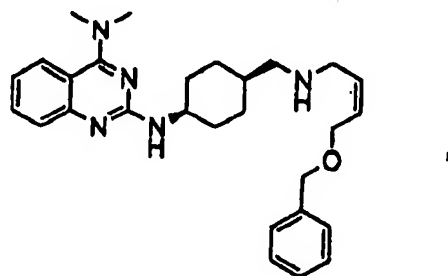
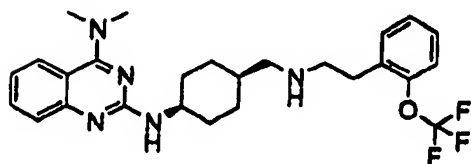
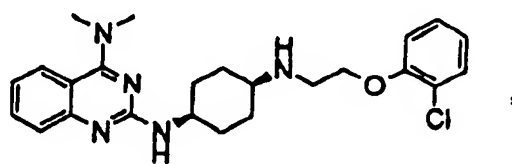
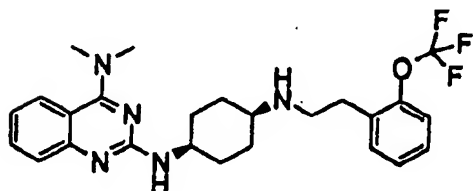
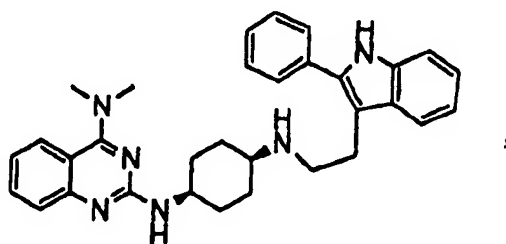
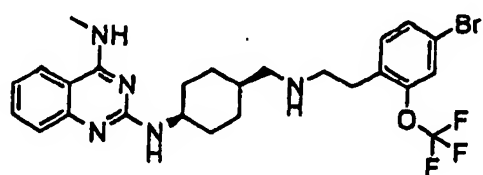
卤素为氟、氯、溴或碘。

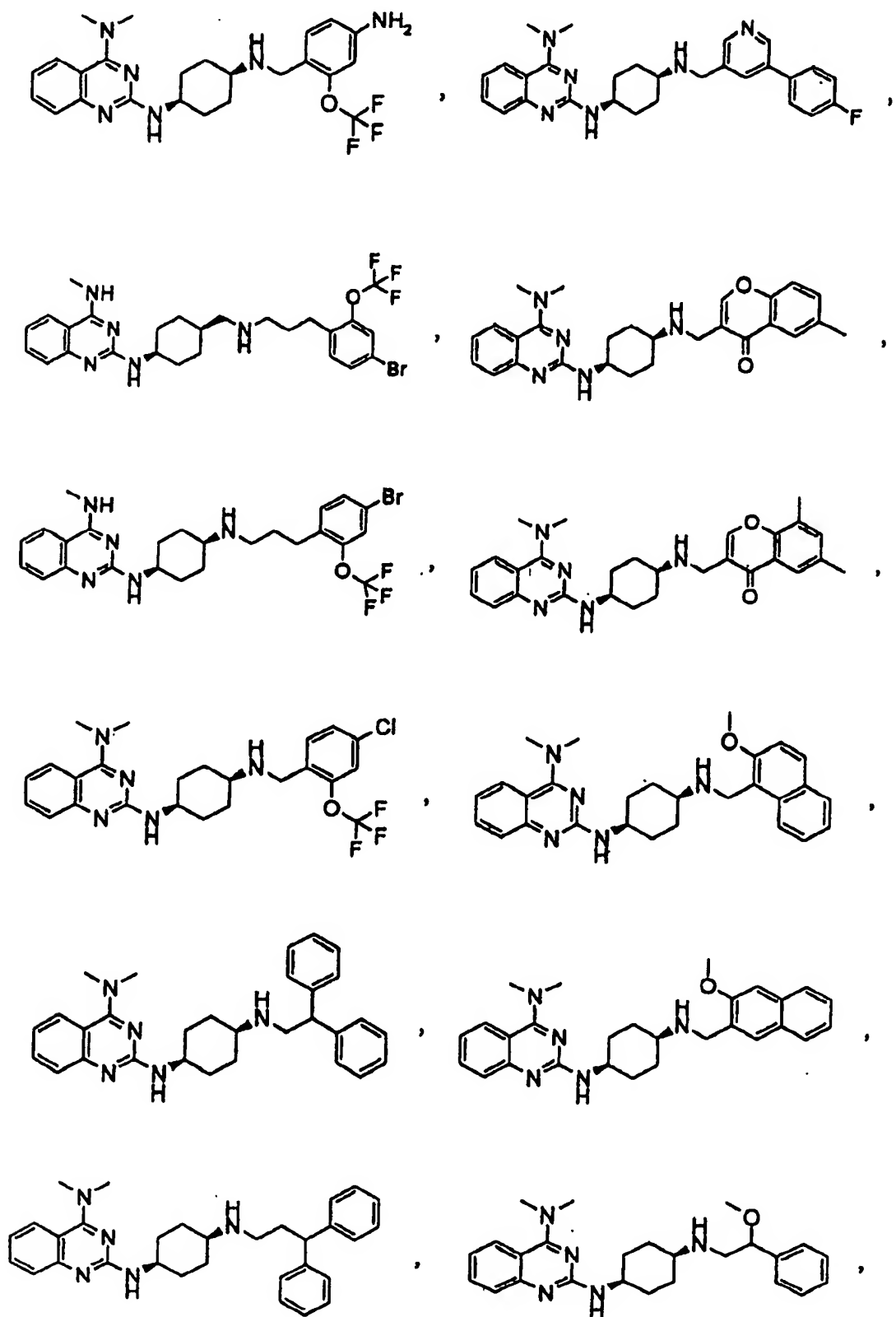
特别优选以下的化合物或其可能的盐：

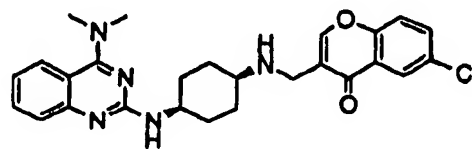
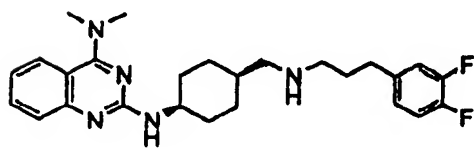
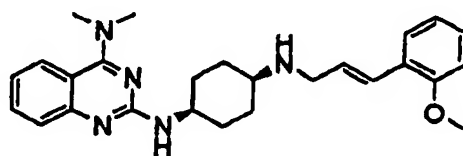
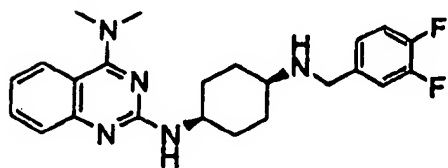
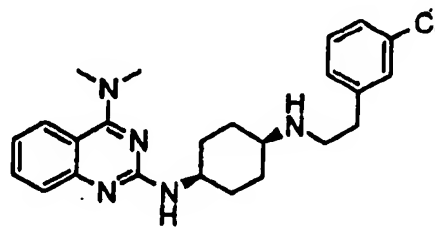
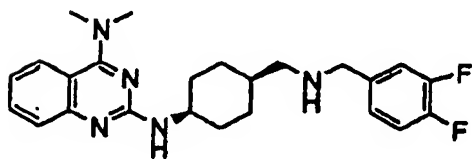
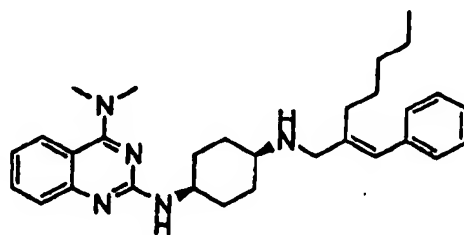
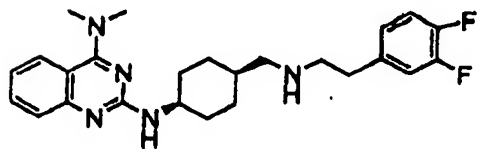
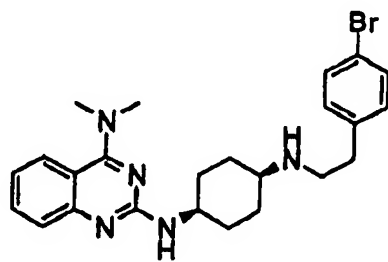
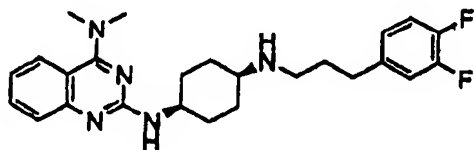
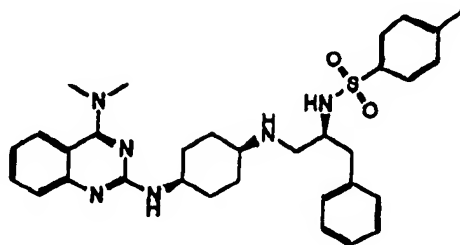
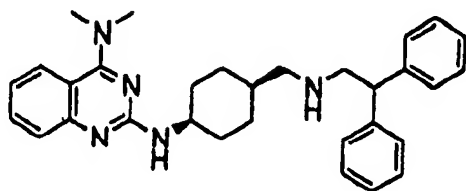
25



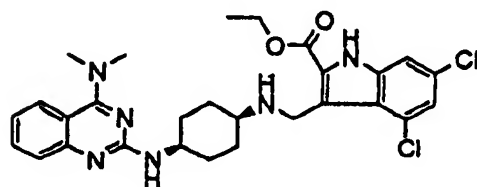
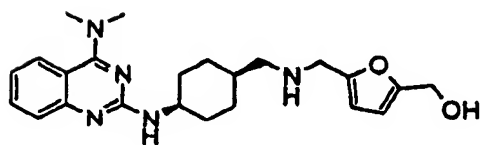
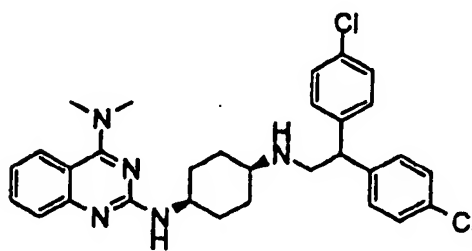
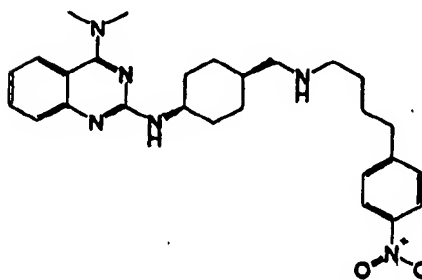
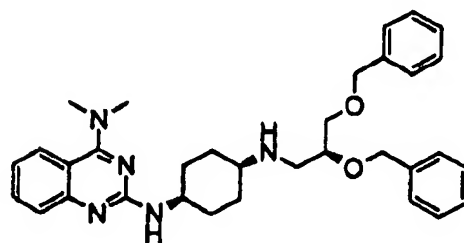
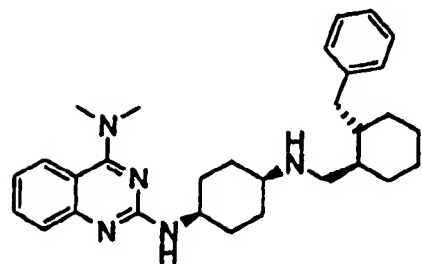
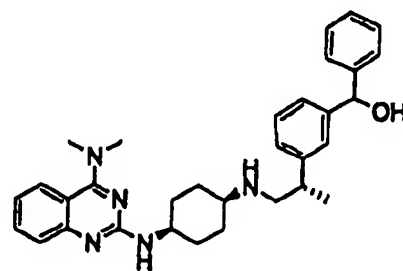
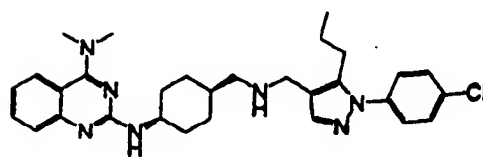
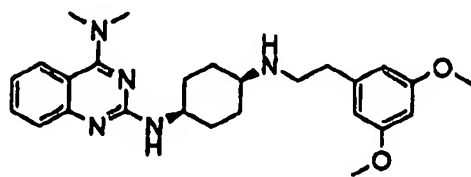
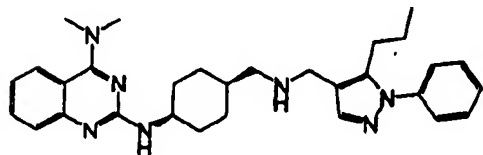
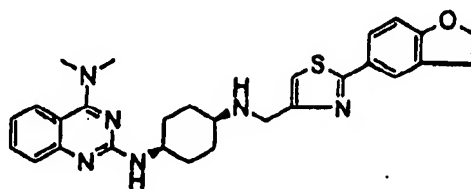
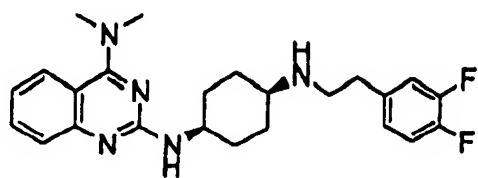


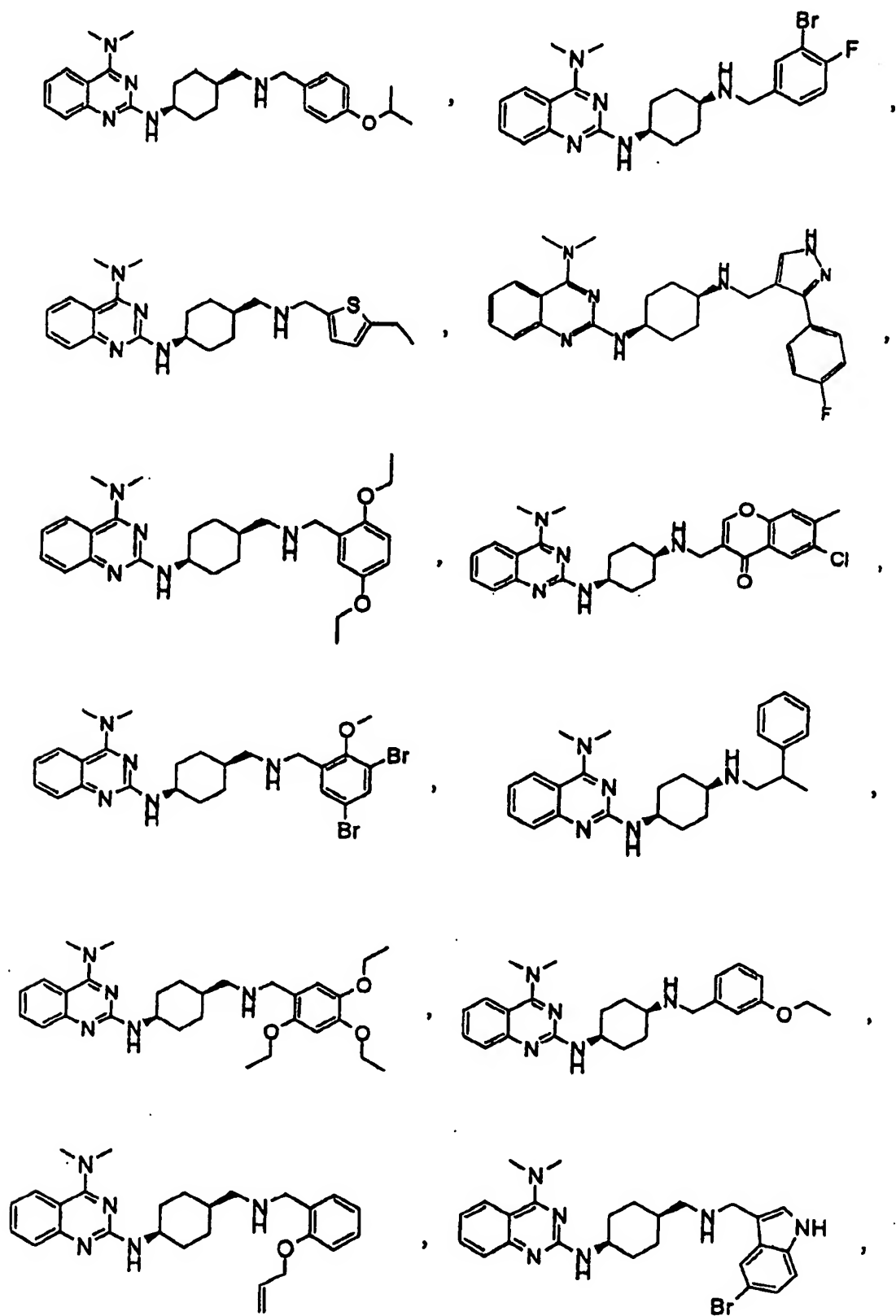


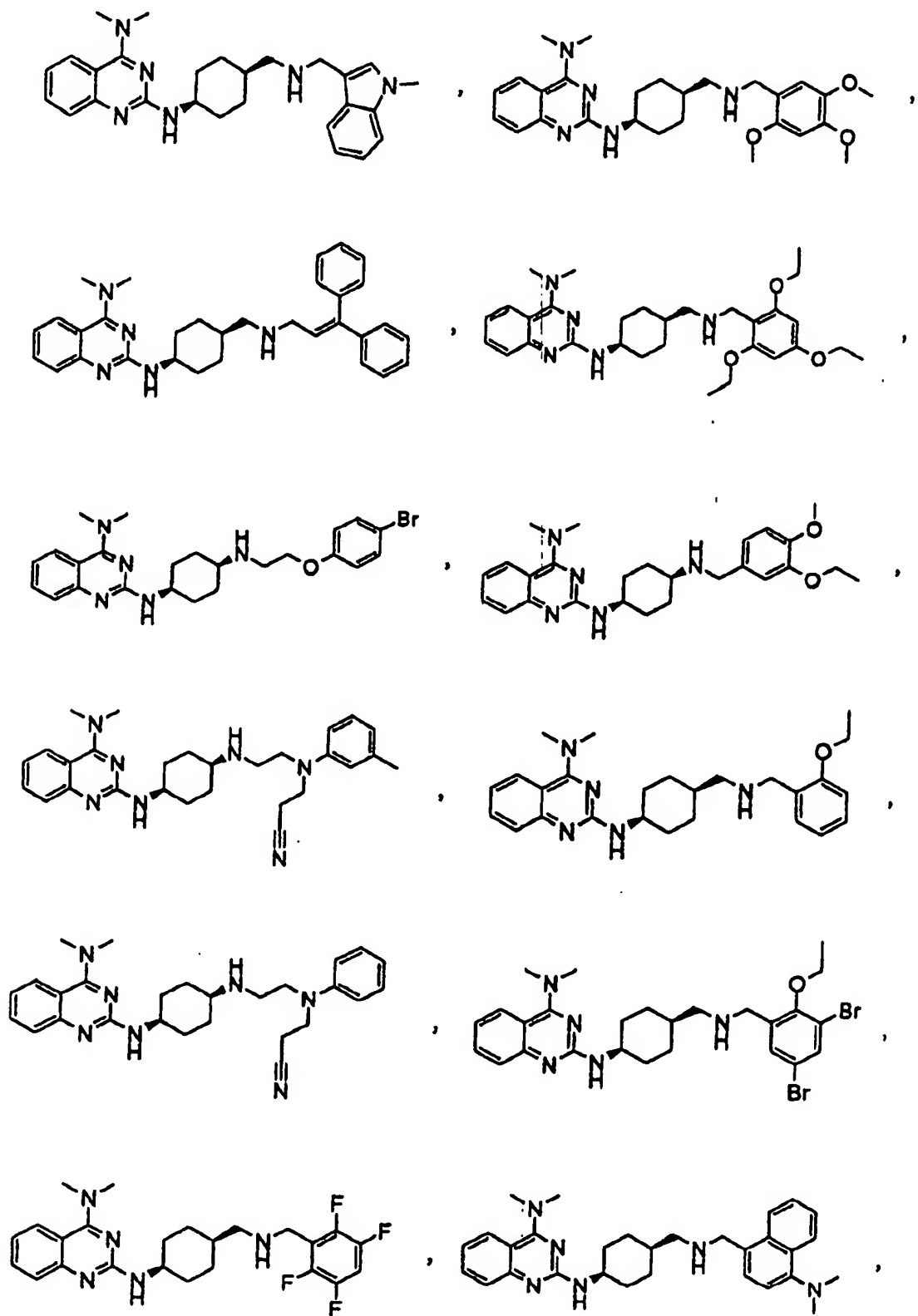


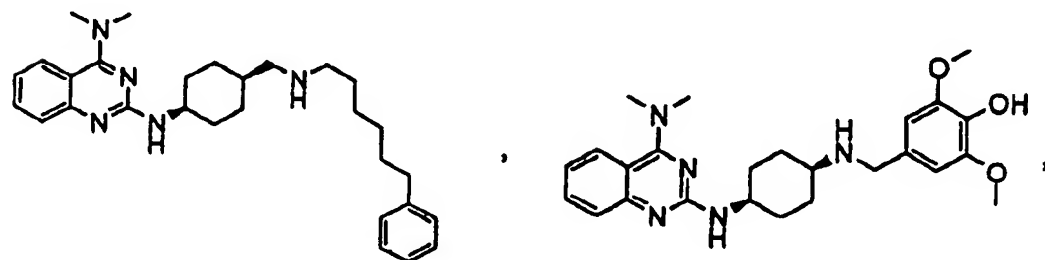
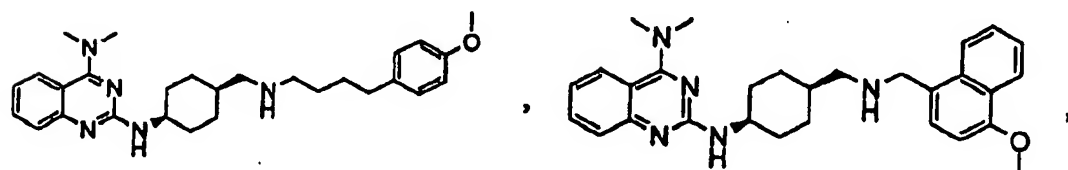
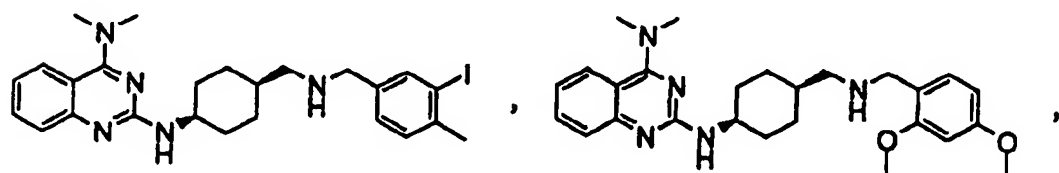
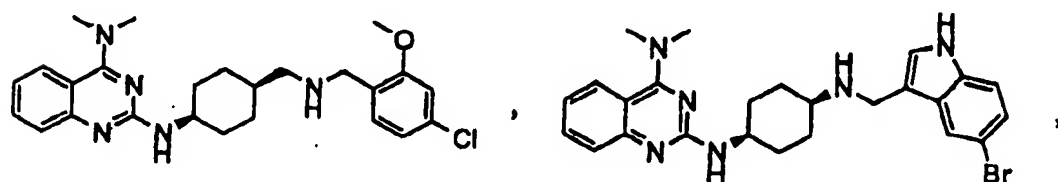
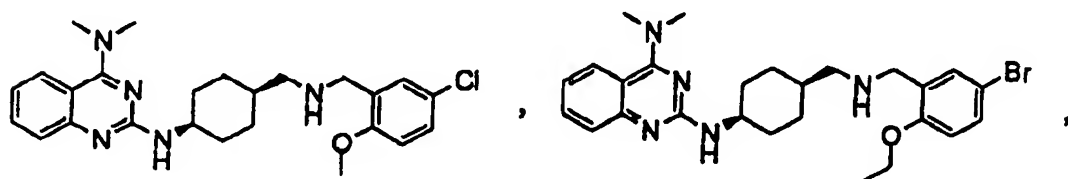
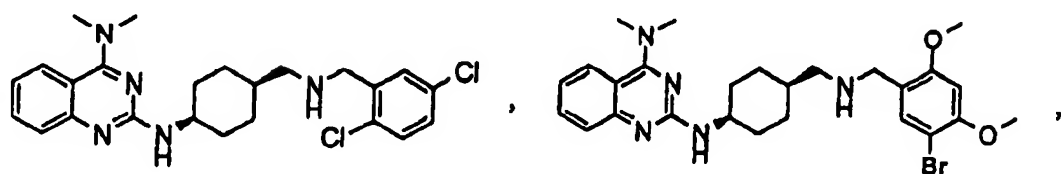


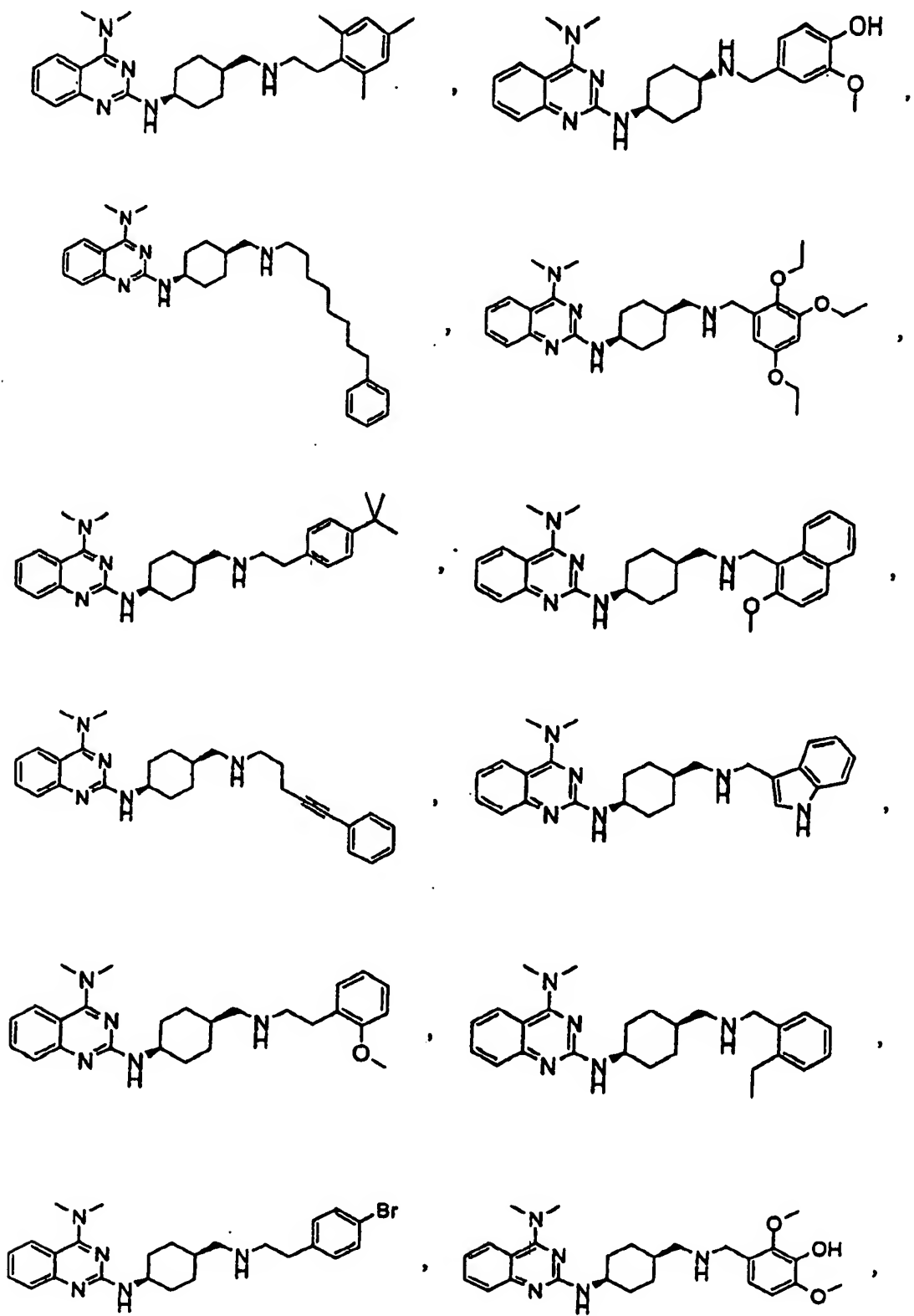


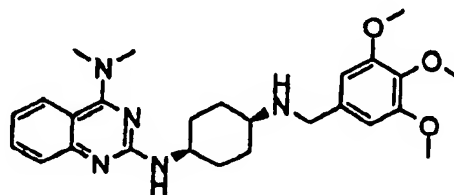
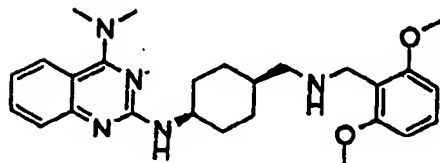
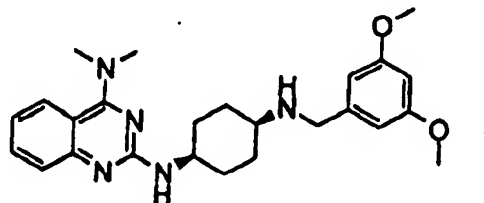
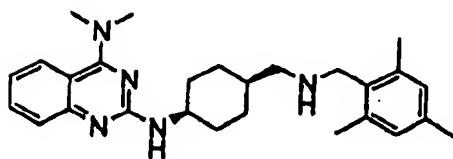
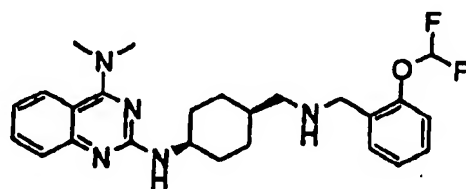
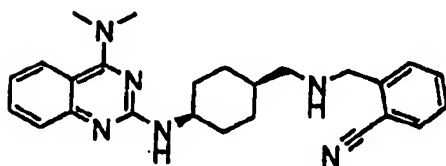
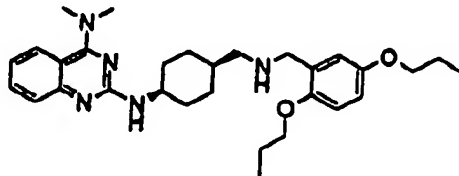
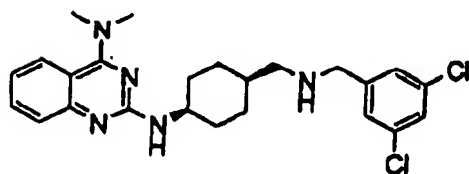
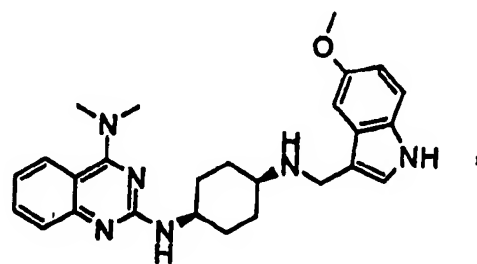
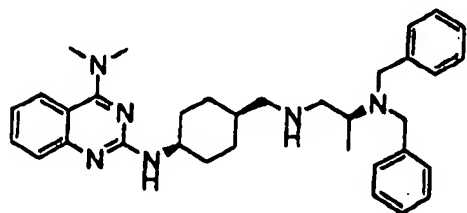
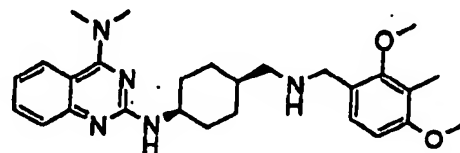
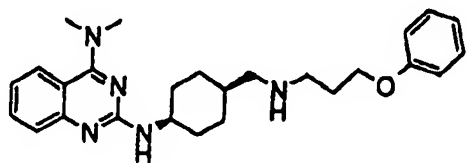


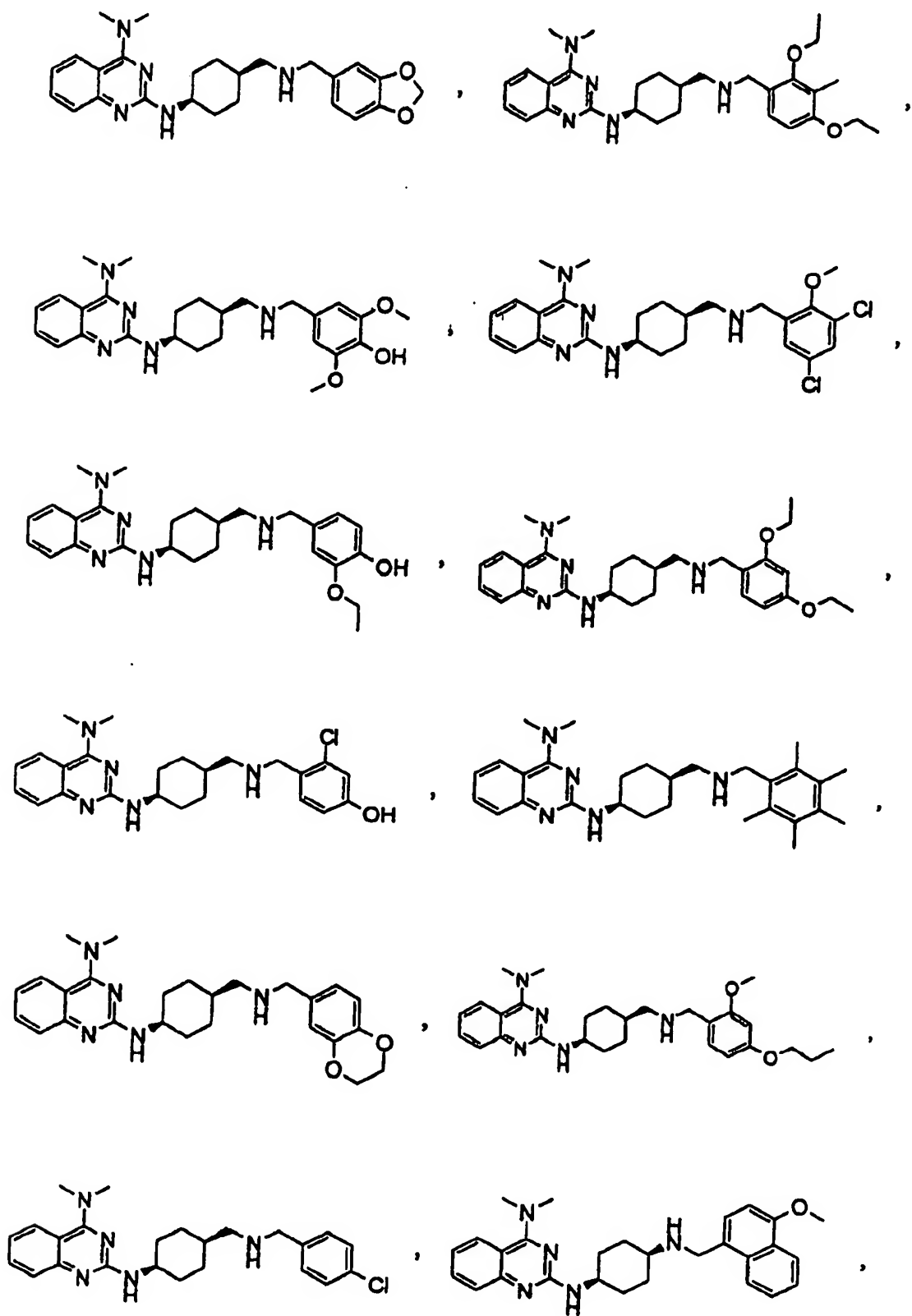


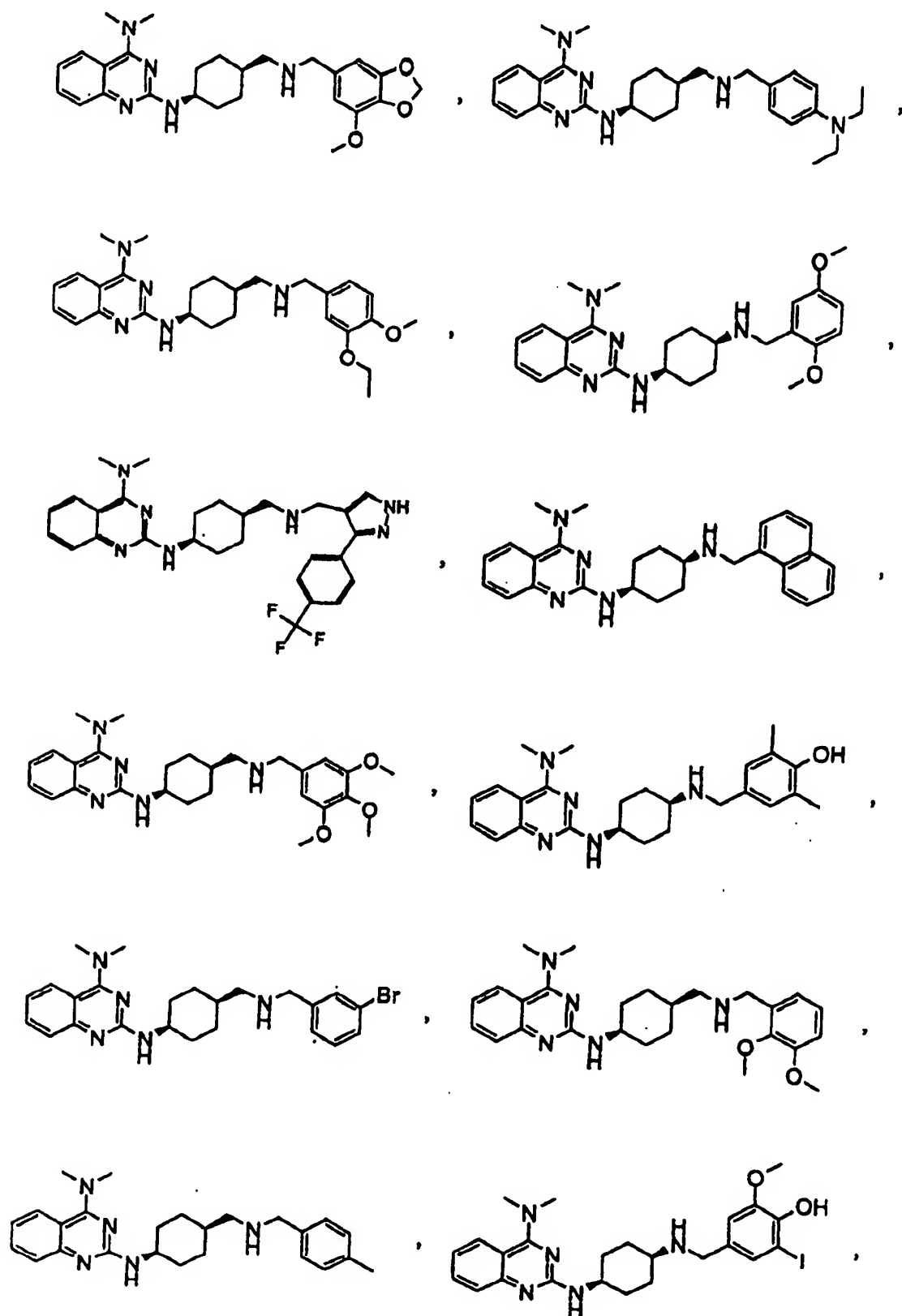




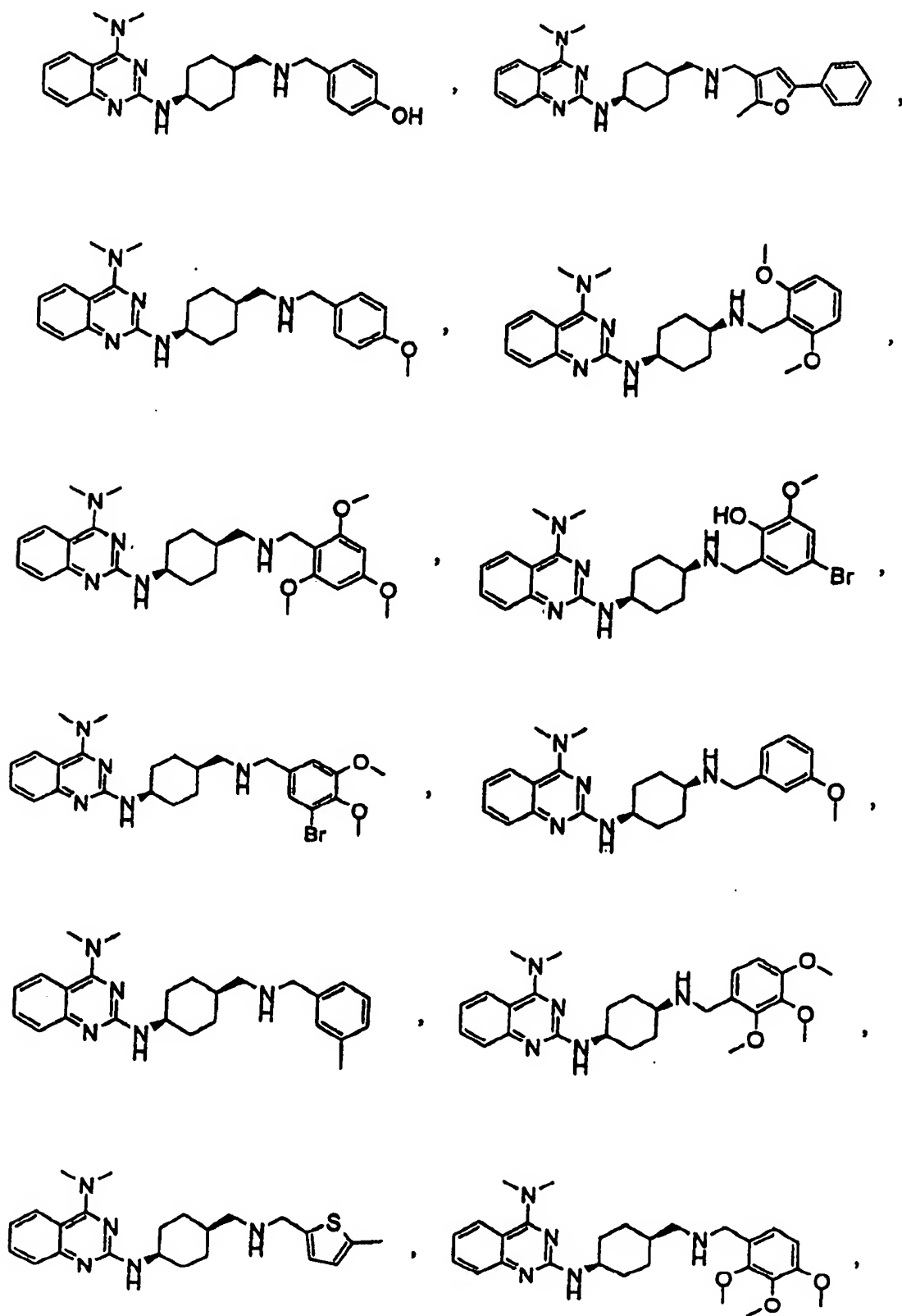


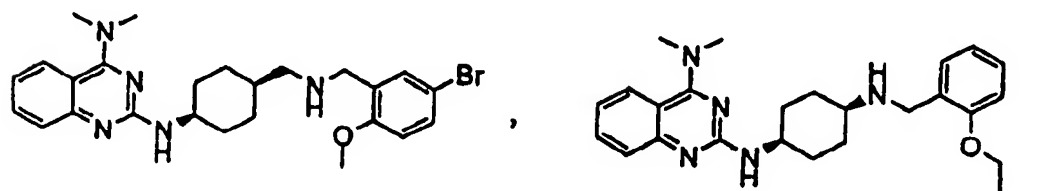
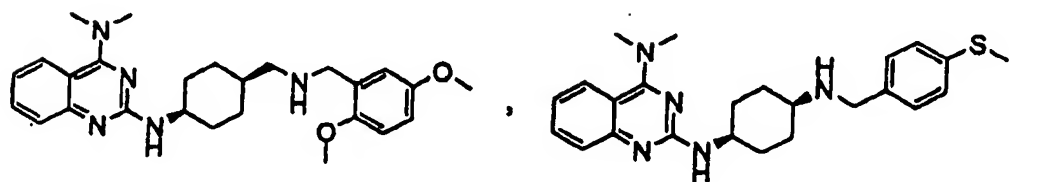
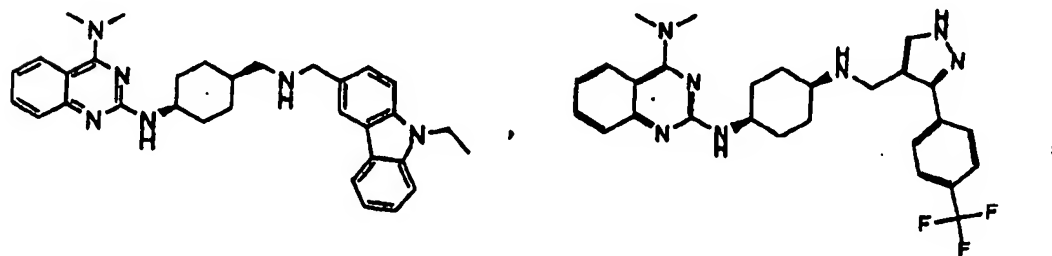
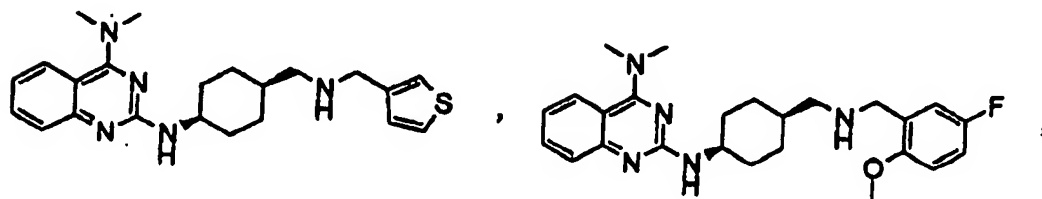
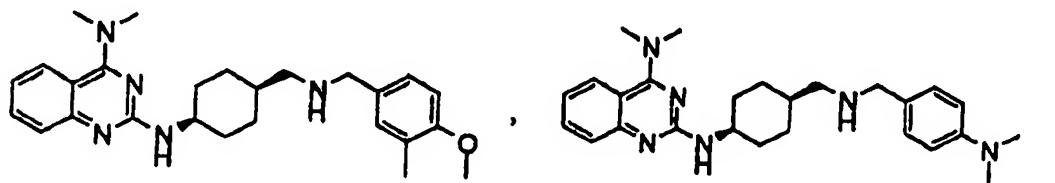
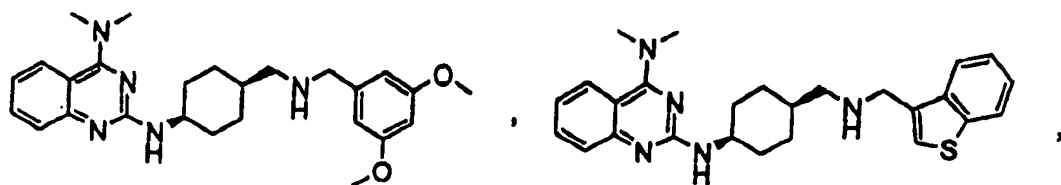


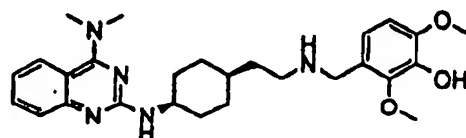
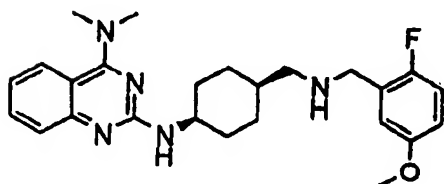
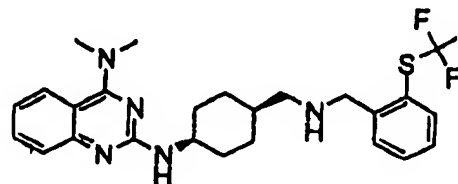
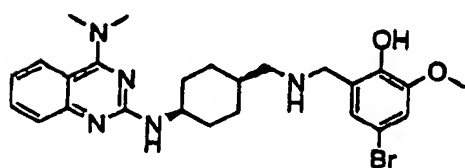
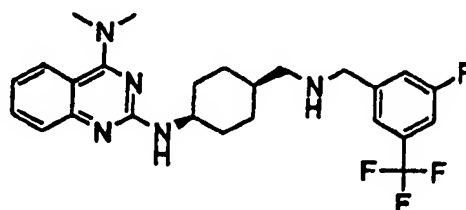
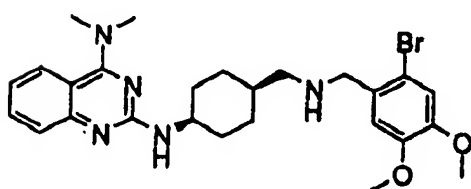
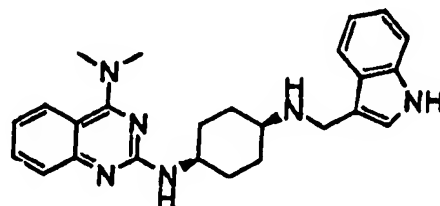
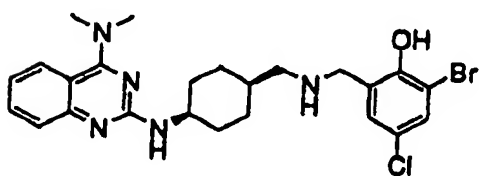
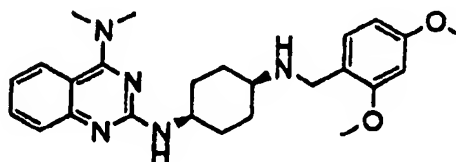
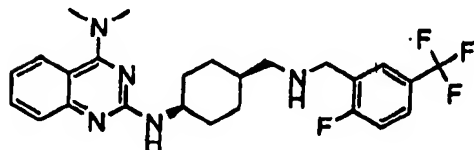
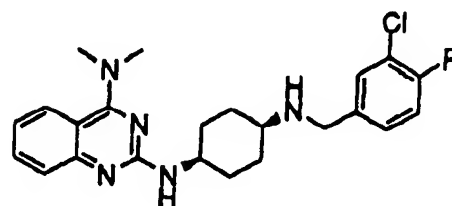
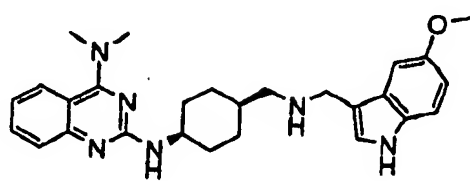


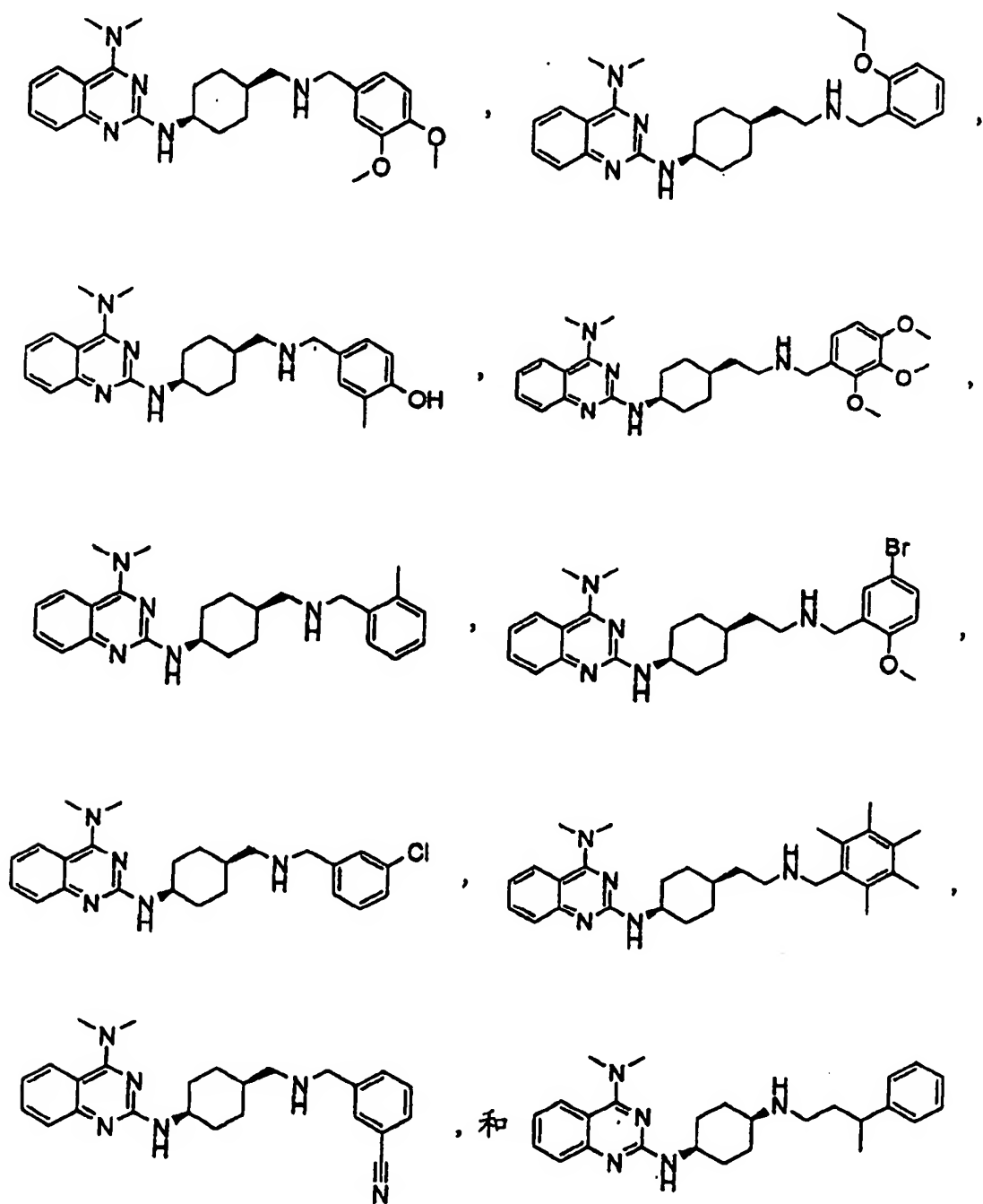












本发明的优选化合物为这样的式 I 化合物，其中：

Q 为式 II 的基团；

R<sub>1</sub> 为

- 5 (i) C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub> 烷基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub> 烷基：

卤素；碳环基；碳环芳基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基：卤素、硝基、 $C_1$ - $C_3$ 烷基和卤化  $C_1$ - $C_3$  烷基；

(ii)  $C_2$ - $C_3$  烯基；碳环芳基取代的  $C_2$ - $C_3$  烯基；

(iii) 碳环芳基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基：

5

卤素；氟基；硝基； $C_1$ - $C_3$  烷基；被一个或多个独立选自卤素和氧代的取代基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷基； $C_2$ - $C_3$  烯基； $C_1$ - $C_4$  烷氧基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_4$  烷氧基：卤素、杂环基和卤化杂环基；碳环芳氧基；被一个或多个独立选自卤素和硝基的取代基取代的碳环芳氧基；杂环基氧基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基氧基：卤素、 $C_1$ - $C_3$  烷基和卤化  $C_1$ - $C_3$  烷基； $C_1$ - $C_3$  烷氧基羰基；单-或二- $C_1$ - $C_4$  烷基氨基； $C_1$ - $C_3$  烷基羰基氨基；碳环芳基重氮基；单-或二- $C_1$ - $C_3$  烷基氨基取代的碳环芳基重氮基； $C_1$ - $C_3$  烷基磺酰基；碳环芳基；

10

15

(iv) 杂环基或被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基：

卤素； $C_1$ - $C_3$  烷基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷基：

20

卤素；氧代；碳环芳基羰基氨基；卤化碳环芳基羰基氨基；杂环基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基：卤素、 $C_1$ - $C_3$  烷基和卤化  $C_1$ - $C_3$  烷基；

$C_1$ - $C_3$  烷氧基； $C_1$ - $C_3$  烷基羰基氨基；碳环芳基磺酰基； $C_1$ - $C_3$  烷氧基羰基；碳环芳基；卤化碳环芳基；杂环基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基：卤素、 $C_1$ - $C_3$  烷基和卤化  $C_1$ - $C_3$  烷基；

25

$R_2$  为 -NHNH<sub>2</sub>、-NHNHBoc、-N( $R_{2a}$ )( $R_{2b}$ )、吗啉代、4-乙酰基-哌嗪基或 4-苯基-哌嗪基；

其中  $R_{2a}$  为 H 或  $C_1-C_3$  烷基;

$R_{2b}$  为  $C_1-C_4$  烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1-C_4$  烷基:

5       羟基;  $C_1-C_3$  烷氧基; 氨基; -NHBoc;  $C_3-C_6$  环烷基; 碳环芳基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基: 卤素、 $C_1-C_3$  烷基、 $C_1-C_3$  烷氧基和  $-SO_2NH_2$ ; 杂环基;  $C_3-C_6$  环烷基; 碳环芳基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基: 卤素、 $C_1-C_3$  烷基和  $C_1-C_3$  烷氧基; 或式 IV 的基团;

10       其中 Boc 为氨基甲酸叔丁酯;  $R_3$  为  $C_1-C_3$  烷基或被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1-C_3$  烷基: 碳环芳基、卤化碳环芳基和  $C_1-C_3$  烷氧基取代的碳环芳基;

L 选自式 V-XIX 的基团;

其中  $R_4$  为 H 或  $C_1-C_3$  烷基;

15        $R_5$  为 H、 $C_1-C_3$  烷基或取代的碳环芳基取代的  $C_1-C_3$  烷基;

Y 为  $-S(O)_2-$ ;

其中碳环芳基为苯基、联苯基或萘基;

碳环基为 7,7-二甲基-2-氧代-二环[2.2.1]庚基;

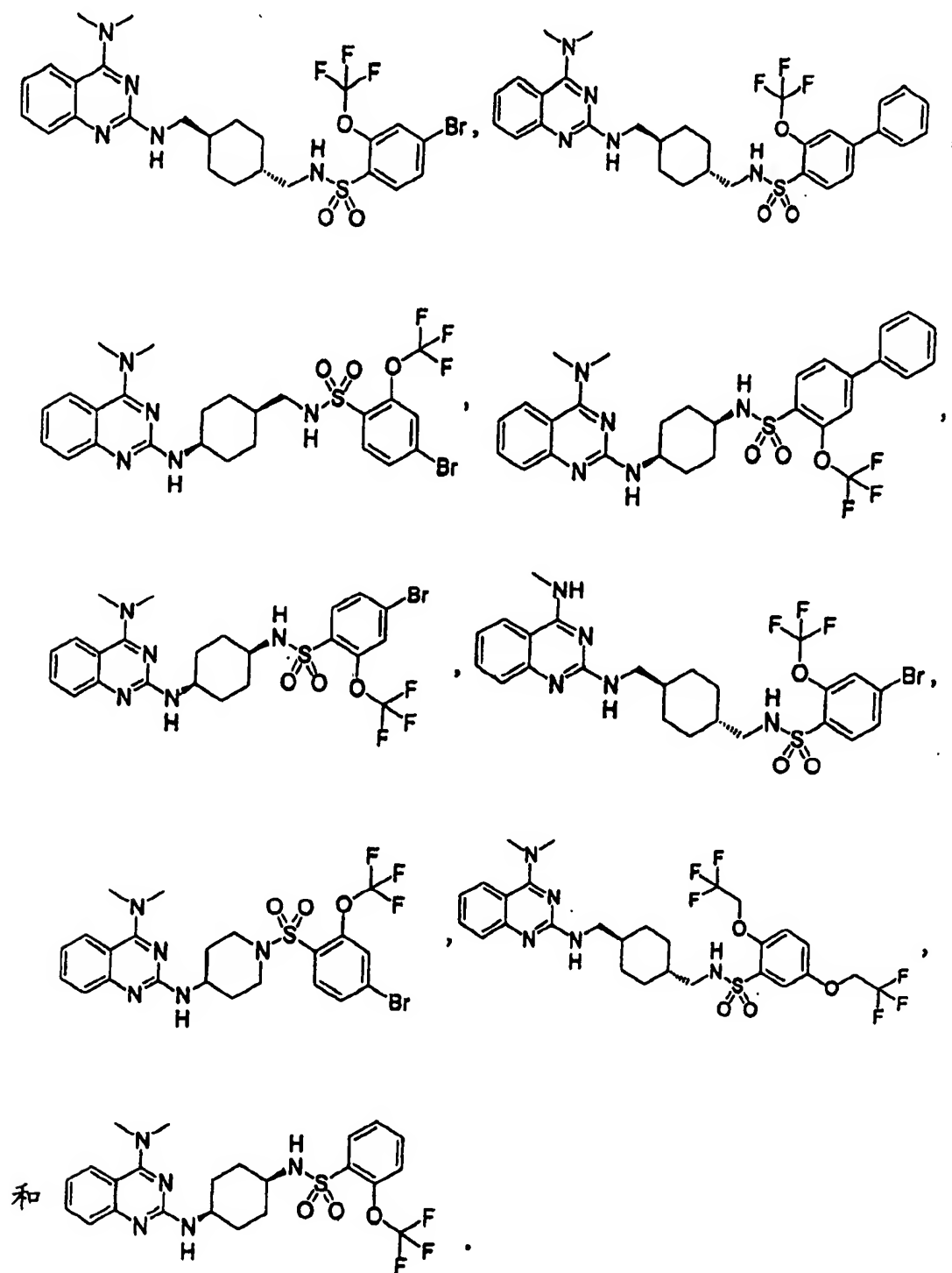
杂环基为 1,2,3,4-四氢-异喹啉基、1,2,3-噻二唑基、1H-吡咯基;

20       苯并[2,1,3]噁二唑基、苯并[b]噻吩基、呋喃基、咪唑基、异噁唑基、吡唑基、吡啶基、喹啉基、噻唑基或噻吩基;

卤素为氟、氯、溴或碘。

特别优选以下的化合物或其可能的盐:

25



本发明的优选化合物为这样的式 I 化合物或其盐，其中：

Q 为式 II 的基团；

$R_1$  选自 H、 $-\text{CO}_2^t\text{Bu}$  或  $-\text{CO}_2\text{Bn}$  (Bn 为苄基);

$R_2$  为甲基氨基或二甲基氨基;

L 选自式 XX-XXII 的基团;

Y 为单键。

- 5 本发明还提供调节 G-蛋白受体 SLC-1 的方法, 该方法包括使 SLC-1 受体与本发明化合物接触。

本发明进一步提供包含本发明 MCH 受体拮抗剂的药用组合物。

### 附图简介

- 10 图 1 说明与内源型 MCH 受体相比, 非内源性组成激活型 MCH 受体的  $\text{IP}_3$  产生。

### 具体说明

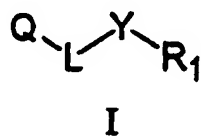
- 15 本发明涉及 MCH 受体拮抗剂化合物以及通过 MCH 受体与一种或多种本发明化合物接触调节所述受体的方法。

- 术语“拮抗剂”是指这样的物质: 在激动剂(例如内源性配体)结合的相同位点竞争性结合受体, 但是并不激活活性型受体始动的细胞内反应, 因此, 可抑制激动剂或部分激动剂的细胞内反应。拮抗剂不会消除不存在激动剂或部分激动剂时的基础细胞内反应。本文使用的术语“激动剂”是指当它们结合受体后激活细胞内反应的物质, 或增强 GTP 结合膜的物质。在本发明中, 含本发明 MCH 受体拮抗剂的药用组合物可以用于调节 MCH 受体活性、减轻体重和/或影响代谢(由此减轻和/或保持接受者的体重)。这样的药用组合物可以用于其一个要素是体重增加的疾病和/或病症, 例如肥胖。

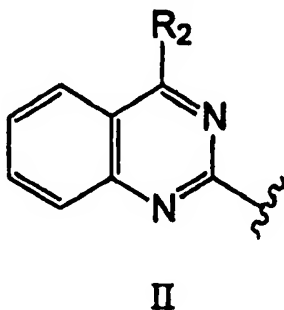
- 25 本文使用的术语“接触”是指在体外系统或体内系统中使指定的各部分聚集在一起。因此, MCH 受体和本发明化合物的“接触”包括将本发明化合物给予有 MCH 受体的动物以及例如将本发明化合物引入含 MCH 受体的细胞或更纯净制剂的样品。

本发明化合物包括具有下式 I 结构的化合物:

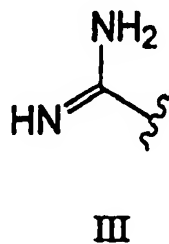




其中 Q 可以为式 II 或 III:



或



10

R<sub>1</sub> 为

(i) C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub> 烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub> 烷基:

15

卤素; 羟基; 氧代; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基; 碳环芳基、杂环基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基取代的杂环基; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基羰氧基; 碳环基氧基; 碳环芳氧基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳氧基:

20

卤素; 硝基; 碳环芳基; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基取代的碳环芳基; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基:

25

氧代; 单-或二-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基氨基; 碳环芳基取代的单-或二-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基氨基; 卤化碳环芳基取代的单-或二-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基氨基; 碳环芳基羰基氨基; 卤化碳环芳基羰基氨基;

杂环基氧基; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基取代的杂环基氧基; 取代的杂环基-亚乙基氨基氧基; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基羰基; 碳环芳基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>

- 烷氧基羰基; 单-或二- $C_1-C_3$  烷基氨基羰基; 单-或二- $C_1-C_3$  烷基氨基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的单-或二- $C_1-C_3$  烷基氨基: 氟基、碳环芳基、杂环基; 单-或二-碳环芳基氨基; 被独立选自羟基和  $C_1-C_3$  烷基的一个或多个取代基取代的单-或二-碳环芳基氨基;  $C_1-C_3$  烷基羰基氨基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1-C_3$  烷基羰基氨基:  $C_1-C_3$  烷基羰基氨基、碳环芳基羰基氨基、杂环基;  $C_1-C_4$  烷氧基羰基氨基; 杂环基羰基氨基; 碳环芳基磺酰基氨基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基磺酰基氨基: 硝基、 $C_1-C_3$  烷基、单-或二- $C_1-C_3$  烷基氨基;  $C_1-C_3$  烷硫基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1-C_3$  烷硫基:
- 单-或二-碳环芳基氨基羰基; 卤化单-或二-碳环芳基氨基羰基; 单-或二-碳环芳基氨基; 卤化单-或二-碳环芳基氨基; 碳环芳基; 被独立选自卤素和  $C_1-C_3$  烷氧基的一个或多个取代基取代的碳环芳基;
- 碳环芳硫基; 被独立选自卤素和  $C_1-C_3$  烷基的一个或多个取代基取代的碳环芳硫基; 碳环芳基磺酰基; 卤化碳环芳基磺酰基; 杂环基硫基; 被独立选自硝基和  $C_1-C_3$  烷基的一个或多个取代基取代的杂环基硫基;  $C_3-C_6$  环烷基;  $C_1-C_3$  烷基取代的  $C_3-C_6$  环烷基;  $C_3-C_6$  环烯基; 碳环基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环基:
- 卤素;  $C_1-C_3$  烷基;  $C_1-C_3$  烷氧基;  $C_2-C_3$  烯基; 碳环芳基取代的  $C_2-C_3$  烯基; 被  $C_1-C_3$  烷基亚磺酰基取代的碳环芳基取代的  $C_2-C_3$  烯基;
- 碳环芳基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基:
- 卤素; 羟基; 硝基;  $C_1-C_4$  烷基; 被一个或多个独立选

自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基:

卤素; 羟基; 氧代; 碳环芳基; 杂环基; 单-或二-碳环芳基氨基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的单-或二-碳环芳基氨基; 卤素、硝基、 $C_1$ - $C_3$  烷基、 $C_1$ - $C_3$  烷氧基和卤化  $C_1$ - $C_3$  烷氧基;

$C_1$ - $C_4$  烷氧基; 被一个或多个独立选自卤素和碳环芳基的取代基取代的  $C_1$ - $C_4$  烷氧基; 碳环芳氧基;  $C_1$ - $C_3$  烷氧基羰基;  $C_1$ - $C_3$  烷基羰氧基; 单-或二- $C_1$ - $C_3$  烷基氨基; 单-或二-碳环芳基氨基; 卤化单-或二-碳环芳基氨基; 单-或二-碳环芳基氨基羰基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的单-或二-碳环芳基氨基羰基:

卤素、硝基、 $C_1$ - $C_3$  烷基、 $C_1$ - $C_3$  烷氧基和卤化  $C_1$ - $C_3$  烷氧基;

巯基;  $C_1$ - $C_3$  烷硫基; 卤化  $C_1$ - $C_3$  烷硫基;  $C_1$ - $C_3$  烷基磺酰基;  $C_3$ - $C_6$  环烷基; 碳环芳基; 杂环基;

杂环基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基:

羟基;  $C_1$ - $C_3$  烷基; 碳环芳基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷基;  $C_1$ - $C_3$  烷氧基; 碳环芳基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷氧基; 碳环芳基; 卤化碳环芳基;

(ii)  $C_2$ - $C_8$  烯基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_2$ - $C_8$  烯基:

卤素; 氧代;  $C_1$ - $C_3$  烷氧基; 碳环芳基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷氧基; 碳环芳基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基:

卤素; 羟基; 硝基;  $C_1$ - $C_3$  烷基; 卤化  $C_1$ - $C_3$  烷基;  $C_1$ - $C_3$  烷氧基; 卤化  $C_1$ - $C_3$  烷氧基;

杂环基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环

基:

羟基; 硝基;  $C_1$ - $C_3$  烷基;  $C_1$ - $C_3$  烷氧基;

(iii)  $C_2$ - $C_4$  炔基; 碳环芳基取代的  $C_2$ - $C_4$  炔基;

(iv)  $C_3$ - $C_6$  环烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的

5  $C_3$ - $C_6$  环烷基:

$C_1$ - $C_3$  烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ -

$C_3$  烷基: 羟基、氧代和碳环芳基; 单-或二- $C_1$ - $C_3$  烷基氨基;

碳环芳基取代的单-或二- $C_1$ - $C_3$  烷基氨基; 碳环芳基羰基氨基;  
基; 碳环芳基;

10 (v)  $C_3$ - $C_6$  环烯基;  $C_1$ - $C_3$  烷基取代的  $C_3$ - $C_6$  环烯基;

(vi) 碳环基; 被一个或多个独立选自羟基和硝基的取代基取代的  
碳环基;

(vii) 碳环芳基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环  
芳基:

15 卤素; 羟基; 氰基; 硝基;  $C_1$ - $C_9$  烷基; 被一个或多个独立  
选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_9$  烷基:

卤素; 羟基; 氧代;  $C_1$ - $C_3$  烷氧基; 碳环芳氧基; 单-或

二- $C_1$ - $C_3$  烷基氨基-N-氧基; 单-或二- $C_1$ - $C_3$  烷基氨基; 碳

环芳基取代的单-或二- $C_1$ - $C_3$  烷基氨基; 单-或二-碳环芳

20 基氨基; 碳环基亚氨基; 碳环芳基取代的碳环基亚氨基;

单-或二-碳环芳基氨基;  $C_1$ - $C_3$  烷氧基取代的单-或二-碳

环芳基氨基; 单-或二-碳环芳基氨基羰基;  $C_1$ - $C_3$  烷氧基

取代的单-或二-碳环芳基氨基羰基; 碳环芳基; 被一个

或多个独立选自卤素、 $C_1$ - $C_3$  烷基和卤化  $C_1$ - $C_3$  烷基的取

25 代基取代的碳环芳基; 杂环基;  $C_1$ - $C_3$  烷基取代的杂环

基;

$C_2$ - $C_3$  烯基; 碳环芳基取代的  $C_2$ - $C_3$  烯基;  $C_1$ - $C_9$  烷氧基; 被

一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_9$  烷氧基:

羟基; 卤素; 羧基; 单-或二- $C_1-C_3$  烷基氨基; 碳环芳基;  
 卤化碳环芳基; 杂环基; 被一个或多个独立选自以下的  
 取代基取代的杂环基:

5 卤素; 杂环基; 被一个或多个独立选自卤素、 $C_1-C_3$   
 烷基和卤化  $C_1-C_3$  烷基的取代基取代的杂环基;

$C_2-C_3$  烯基氧基;  $C_1-C_3$  烷基羰氧基; 碳环芳氧基; 被一个或  
 多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳氧基: 卤素、硝基、  
 $C_1-C_4$  烷基、卤化  $C_1-C_4$  烷基和  $C_1-C_3$  烷氧基; 杂环基氧基;  
 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基氧基: 卤  
 10 素、 $C_1-C_3$  烷基和卤化  $C_1-C_3$  烷基; (碳环芳基) $S(O)_2O$ ; 羧基;  
 $C_1-C_3$  烷氧基羰基; 单-或二- $C_1-C_3$  烷基氨基羰基; 碳环芳基  
 取代的单-或二- $C_1-C_3$  烷基氨基羰基; 单-或二-碳环芳基氨基  
 羰基;  $C_1-C_3$  烷基取代的单-或二-碳环芳基氨基羰基; 氨基;  
 单-或二- $C_1-C_4$  烷基氨基; 氟基取代的单-或二- $C_1-C_4$  烷基氨  
 15 基; 单-或二-碳环芳基氨基;  $C_1-C_3$  炔基羰基氨基; 碳环芳基  
 取代的  $C_1-C_3$  炔基羰基氨基; 碳环芳基磺酰基氨基;  $C_1-C_3$  烷  
 基取代的碳环芳基磺酰基氨基; (碳环芳基) $NHC(O)NH$ ;  $C_1-$   
 $C_3$  烷氧基取代的(碳环芳基) $NHC(O)NH$ ; 卤化  $C_1-C_3$  烷氧基  
 取代的(碳环芳基) $NHC(O)NH$ ; 碳环芳基重氮基; 单-或二-  
 20  $C_1-C_3$  烷基氨基取代的碳环芳基重氮基;  $C_1-C_3$  烷硫基; 卤化  
 $C_1-C_3$  烷硫基; 碳环芳硫基; 被一个或多个独立选自以下的  
 取代基取代的碳环芳硫基: 卤素、氟基和  $C_1-C_3$  烷基; 杂环  
 基硫基;  $C_1-C_3$  烷基磺酰基; 单-或二- $C_1-C_3$  烷基氨基磺酰基;  
 碳环芳基; 被一个或多个独立选自  $C_1-C_7$  烷基和卤化  $C_1-C_7$   
 25 烷基的取代基取代的碳环芳基; 杂环基; 被一个或多个独立  
 选自以下的取代基取代的杂环基:  $C_1-C_3$  烷基、碳环芳基和  
 卤化碳环芳基;

(viii) 杂环基; 或被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂

环基:

卤素; 羟基; 氰基; 硝基;  $C_1$ - $C_4$  烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基:

5 卤素; 羟基; 氧代;  $C_1$ - $C_3$  烷基羰氧基; 碳环芳基羰基氨基; 卤化碳环芳基羰基氨基;  $C_1$ - $C_3$  烷氧基羰基;  $C_1$ - $C_3$  烷硫基; 碳环芳基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷硫基; 卤化碳环芳基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷硫基; 碳环芳基; 被一个或多个独立选自卤素和硝基的取代基取代的碳环芳基; 杂环基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基: 卤素、 $C_1$ - $C_3$  烷基和卤化  $C_1$ - $C_3$  烷基;

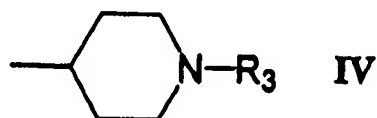
10  $C_1$ - $C_3$  烷氧基; 碳环芳基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷氧基; 碳环芳氧基; 被一个或多个独立选自卤素和  $C_1$ - $C_3$  烷基的取代基取代的碳环芳氧基; 单-或二- $C_1$ - $C_3$  烷基氨基;  $C_1$ - $C_4$  烷基羰基氨基;  $C_1$ - $C_3$  烷硫基;  $C_1$ - $C_3$  烯硫基; 碳环芳硫基; 卤化碳环芳硫基;  $C_1$ - $C_3$  烷氧基羰基取代的碳环芳硫基; 杂环基硫基;  $C_1$ - $C_3$  烷基取代的杂环基硫基;  $C_1$ - $C_3$  烷基磺酰基; 碳环芳基磺酰基; 卤化碳环芳基磺酰基;  $C_1$ - $C_4$  烷基取代的碳环芳基磺酰基;  $C_1$ - $C_3$  烷氧基羰基; 碳环芳基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基: 卤素、硝基、 $C_1$ - $C_3$  烷基、卤化  $C_1$ - $C_3$  烷基、 $C_1$ - $C_3$  烷氧基和卤化  $C_1$ - $C_3$  烷氧基; 杂环基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基: 卤素、 $C_1$ - $C_3$  烷基、卤化  $C_1$ - $C_3$  烷基、 $C_1$ - $C_3$  烷氧基和  $C_1$ - $C_3$  烷氧基羰基;

25  $R_2$  为  $-NHNH_2$ 、 $-NHNHBoc$ 、 $-N(R_{2a})(R_{2b})$ 、吗啉代、4-乙酰基-哌嗪基或 4-苯基-哌嗪基;

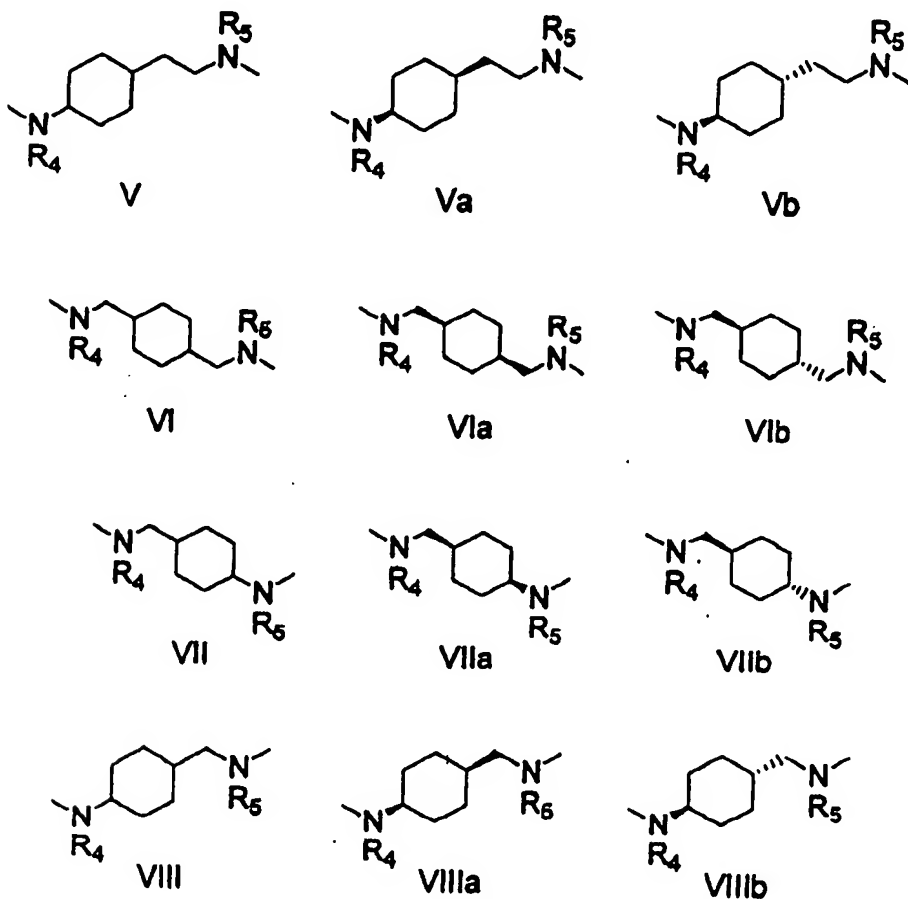
其中  $R_{2a}$  为 H 或  $C_1$ - $C_3$  烷基;

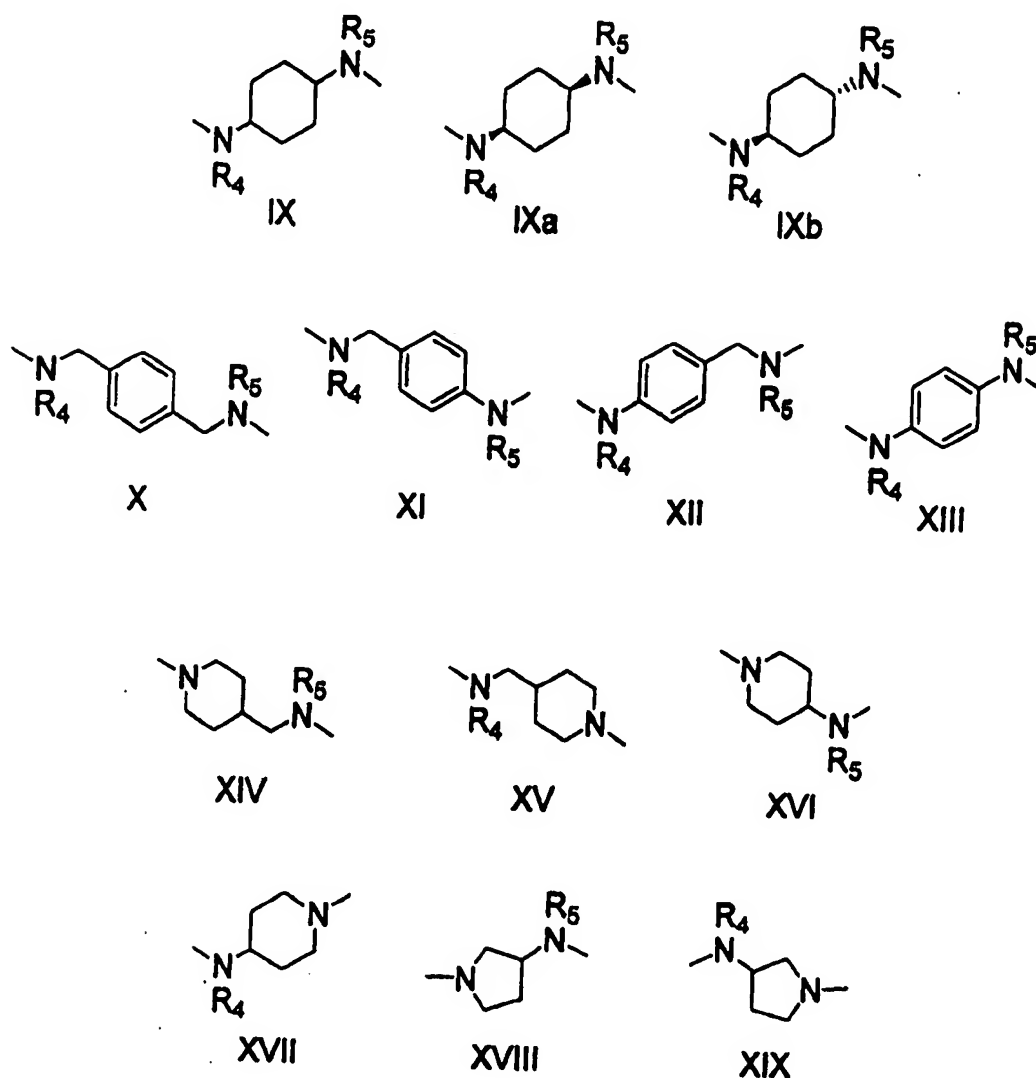
$R_{2b}$  为  $C_1$ - $C_4$  烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基:

- 羟基;  $C_1$ - $C_3$  烷氧基; 氨基;  $-NHBoc$ ;  $C_3$ - $C_6$  环烷基; 碳环芳基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基: 卤素、 $C_1$ - $C_3$  烷基、 $C_1$ - $C_3$  烷氧基和  $-SO_2NH_2$ ; 杂环基;  
 $C_3$ - $C_6$  环烷基; 碳环芳基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基: 卤素、 $C_1$ - $C_3$  烷基和  $C_1$ - $C_3$  烷氧基;  
 5 或下式 IV 的基团;



- 其中 Boc 为氨基甲酸叔丁酯;  $R_3$  为  $C_1$ - $C_3$  烷基或被一个或多个  
 10 独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷基: 碳环芳基、卤化碳环芳基、 $C_1$ - $C_3$  烷氧基取代的碳环芳基;  
 L 选自式 V-XIX 的基团;





其中  $R_4$  为 H 或  $C_1$ - $C_3$  烷基;

5  $R_5$  为 H、 $C_1$ - $C_3$  烷基或取代的碳环芳基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷基;

Y 为  $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$  或  $-(CH_2)_m$ ;

m 为 0 或 1;

其中碳环芳基为苯基、萘基、蒽基、联苯基或菲基;

10 碳环基为 10,11-二氢-5-氧代-二苯并[a,d]环庚基、1-氧代-茚满基、7,7-二甲基-2-氧代-二环[2.2.1]庚基、9H-茛基、9-氧代-茛基、茛基、蒽醌基、C-茛-9-叉、茛满基、茛基、1,2,3,4-四氢-萘基或二环[2.2.1]庚烯基(hepteny);



杂环基为 1,2,3,4-四氢-异喹啉基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-三唑基、1,2-二氢-3-氧代-吡唑基、1,3,4-噻二唑基、1,3-二氧代-异吲哚基、1,3-二氧戊环基、1H-吲哚基、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶基、1H-吡咯基、1-氧代-3H-异苯并呋喃基、2,2',5',2"-三联噻吩基、2,2'-联噻吩基、2,3-二氢-1-氧代-异吲哚基、2,3-二氢苯并[1,4]二噁英基、2,3-二氢-苯并呋喃基、2,4-二氢-3-氧代-吡唑基、2H-苯并吡喃基、2-氧代-苯并吡喃基、2-氧代-吡咯烷基、3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪基、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂庚因基、4H-苯并[1,3]二噁英基、4H-苯并吡喃基、4-氧代-1,5,6,7-四氢-吲哚基、4-氧代-3,4-二氢-2,3-二氮杂萘基、4-氧代-苯并吡喃基、9,10,10-三氧代-噻吨基、9H-咔唑基、9H-咕吨基、氮杂环丁烷基、苯并咪唑基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基、苯并[2,1,3]噁二唑基、苯并[b]噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、肉碱基、呋喃基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、咪唑基、异噁唑基、吗啉代、(2-或 3-)吗啉基、噻唑基、噻茂烷基、哌嗪基、哌啶基、piridyl、吡唑并[5,1-b]噻唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、喹啉基、喹喔啉基、噻唑烷基、噻唑基、噻吩基、硫杂茂烷基、2,3-二氢-苯并呋喃基、四氢-噻吩基或苯并呋喃基;

卤素为氟、氯、溴或碘。

20 本发明优选的化合物为这样的式 I 化合物, 其中:

Q 为式 II 的基团;

R<sub>1</sub> 为

(i) C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基:

25 卤素; 氧代; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基; 碳环芳基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基羧氧基; 碳环基氧基; 碳环芳氧基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳氧基:

卤素; 硝基; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基; 被一个或多个独立选自以下

的取代基取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基：氧代、碳环芳基羰基氨基  
和卤化碳环芳基羰基氨基；

5 杂环基氧基； $C_1$ - $C_3$  烷基取代的杂环基氧基；取代的杂环基-  
亚乙基氨基氧基； $C_1$ - $C_3$  烷氧基羰基；碳环芳基取代的  $C_1$ - $C_3$   
烷氧基羰基；单-或二- $C_1$ - $C_3$  烷基氨基羰基；单-或二-碳环芳  
基氨基；羟基取代的单-或二-碳环芳基氨基； $C_1$ - $C_3$  烷基羰基  
氨基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷  
基羰基氨基： $C_1$ - $C_3$  烷基羰基氨基、碳环芳基羰基氨基和杂  
10 环基； $C_1$ - $C_4$  烷氧基羰基氨基；杂环基羰基氨基；碳环芳基  
磺酰基氨基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳  
环芳基磺酰基氨基：硝基、 $C_1$ - $C_3$  烷基和单-或二- $C_1$ - $C_3$  烷基  
氨基； $C_1$ - $C_3$  烷硫基；被一个或多个独立选自以下的取代基  
取代的  $C_1$ - $C_3$  烷硫基：

15 单-或二-碳环芳基氨基羰基；卤化单-或二-碳环芳基氨基  
羰基；碳环芳基；被一个或多个独立选自卤素和  $C_1$ - $C_3$   
烷氧基的取代基取代的碳环芳基；

20 碳环芳硫基；被一个或多个独立选自卤素和  $C_1$ - $C_3$  烷基的取  
代基取代的碳环芳硫基；碳环芳基磺酰基；卤化碳环芳基磺  
酰基；杂环基硫基；被一个或多个独立选自硝基和  $C_1$ - $C_3$  烷  
基的取代基取代的杂环基硫基； $C_3$ - $C_6$  环烷基； $C_1$ - $C_3$  烷基取  
代的  $C_3$ - $C_6$  环烷基； $C_3$ - $C_6$  环烯基；碳环基；被一个或多个独  
立选自以下的取代基取代的碳环基：卤素、 $C_1$ - $C_3$  烷基、 $C_1$ -  
 $C_3$  烷氧基、 $C_2$ - $C_3$  烯基、碳环芳基取代的  $C_2$ - $C_3$  烯基、被  $C_1$ -  
 $C_3$  烷基亚磺酰基取代的碳环芳基取代的  $C_2$ - $C_3$  烯基；碳环芳  
25 基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基：

卤素；羟基；硝基； $C_1$ - $C_4$  烷基；被一个或多个独立选  
自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基：氧代、碳环芳基和  
杂环基； $C_1$ - $C_4$  烷氧基；被一个或多个独立选自卤素和

- 碳环芳基的取代基取代的  $C_1-C_4$  烷氧基; 碳环芳氧基;  
 $C_1-C_3$  烷基羰氧基; 单-或二-碳环芳基氨基; 卤化单-或  
 二-碳环芳基氨基; 单-或二-碳环芳基氨基羰基; 被一个  
 或多个独立选自以下的取代基取代的单-或二-碳环芳基  
 5 氨基羰基: 卤素、硝基、 $C_1-C_3$  烷基、 $C_1-C_3$  烷氧基和卤  
 化  $C_1-C_3$  烷氧基; 巯基;  $C_1-C_3$  烷硫基; 卤化  $C_1-C_3$  烷硫  
 基;  $C_1-C_3$  烷基磺酰基;  $C_3-C_6$  环烷基; 碳环芳基; 杂环  
 基;  
 杂环基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环  
 10 基:  
 羟基;  $C_1-C_3$  烷基; 碳环芳基取代的  $C_1-C_3$  烷基;  $C_1-C_3$   
 烷氧基; 碳环芳基取代的  $C_1-C_3$  烷氧基; 碳环芳基; 卤  
 化碳环芳基;  
 (ii)  $C_2-C_6$  烯基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_2-$   
 15  $C_6$  烯基:  
 氧代; 碳环芳基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代  
 的碳环芳基: 卤素、硝基、 $C_1-C_3$  烷基、卤化  $C_1-C_3$  烷基、 $C_1-C_3$   
 烷氧基和卤化  $C_1-C_3$  烷氧基; 杂环基; 被一个或多个独立选  
 自以下的取代基取代的杂环基: 羟基、 $C_1-C_3$  烷基和  $C_1-C_3$  烷  
 20 氧基;  
 (iii)  $C_3-C_6$  环烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  
 $C_3-C_6$  环烷基:  
 $C_1-C_3$  烷基; 被一个或多个独立选自氧代和碳环芳基的取代  
 基取代的  $C_1-C_3$  烷基; 碳环芳基羰基氨基; 碳环芳基;  
 25 (iv) 碳环基; 硝基取代的碳环基;  
 (v) 碳环芳基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环  
 芳基:  
 卤素; 羟基; 氰基; 硝基;  $C_1-C_6$  烷基; 被一个或多个独立

选自以下的取代基取代的  $C_1-C_9$  烷基:

5 卤素; 氧代; 碳环芳氧基; 碳环基亚氨基; 碳环芳基取代的碳环基亚氨基; 单-或二-碳环芳基氨基羰基;  $C_1-C_3$  烷氧基取代的单-或二-碳环芳基氨基羰基; 碳环芳基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基:

卤素、 $C_1-C_3$  烷基和卤化  $C_1-C_3$  烷基; 杂环基;  $C_1-C_3$  烷基取代的杂环基;

10  $C_1-C_7$  烷氧基; 被一个或多个独立选自卤素和碳环芳基的取代基取代的  $C_1-C_7$  烷氧基;  $C_1-C_3$  烷基羰氧基; 碳环芳氧基;  $C_1-C_3$  烷氧基取代的碳环芳氧基;  $C_1-C_3$  烷氧基羰基; 单-或二- $C_1-C_3$  烷基氨基羰基; 碳环芳基取代的单-或二- $C_1-C_3$  烷基氨基羰基; 单-或二-碳环芳基氨基羰基;  $C_1-C_3$  烷基取代的单-或二-碳环芳基氨基羰基; 氨基; 单-或二- $C_1-C_3$  烷基氨基;  $C_1-C_3$  炔基羰基氨基; 碳环芳基取代的  $C_1-C_3$  炔基羰基氨基; 15 碳环芳基磺酰基氨基;  $C_1-C_3$  烷基取代的碳环芳基磺酰基氨基; (碳环芳基) $NHC(O)NH$ ;  $C_1-C_3$  烷氧基取代的(碳环芳基) $NHC(O)NH$ ; 卤化  $C_1-C_3$  烷氧基取代的(碳环芳基) $NHC(O)NH$ ;  $C_1-C_3$  烷硫基; 卤化  $C_1-C_3$  烷硫基; 碳环芳硫基; 氰基取代的碳环芳硫基;  $C_1-C_3$  烷基磺酰基; 单-或二- 20  $C_1-C_3$  烷基氨基磺酰基; 碳环芳基; 被一个或多个独立选自  $C_1-C_7$  烷基和卤化  $C_1-C_7$  烷基的取代基取代的碳环芳基; 杂环基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基:  $C_1-C_3$  烷基、碳环芳基和卤化碳环芳基;

25 (vi) 杂环基; 或被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基:

卤素; 硝基;  $C_1-C_4$  烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1-C_4$  烷基:

卤素; 氧代;  $C_1-C_3$  烷硫基; 碳环芳基取代的  $C_1-C_3$  烷硫

基; 卤化碳环芳基取代的  $C_1-C_3$  烷基硫基; 碳环芳基; 卤化碳环芳基; 杂环基;

5  $C_1-C_3$  烷氧基; 碳环芳氧基; 被一个或多个独立选自卤素和  $C_1-C_3$  烷基的取代基取代的碳环芳氧基;  $C_1-C_3$  烷基硫基;  $C_1-C_3$  烯硫基; 碳环芳硫基;  $C_1-C_3$  烷基磺酰基; 碳环芳基磺酰基; 卤化碳环芳基磺酰基;  $C_1-C_4$  烷基取代的碳环芳基磺酰基; 碳环芳基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基: 卤素、硝基、 $C_1-C_3$  烷基和  $C_1-C_3$  烷氧基; 杂环基; 被一个或多个独立选自  $C_1-C_3$  烷基和卤化  $C_1-C_3$  烷基的取代基取代的杂环基;

10  $R_2$  为  $-NHNH_2$ 、 $-NHNHBoc$ 、 $-N(R_{2a})(R_{2b})$ 、吗啉代、4-乙酰基-哌嗪基或 4-苯基-哌嗪基;

其中  $R_{2a}$  为 H 或  $C_1-C_3$  烷基;

15  $R_{2b}$  为  $C_1-C_4$  烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1-C_4$  烷基:

羟基;  $C_1-C_3$  烷氧基; 氨基;  $-NHBoc$ ;  $C_3-C_6$  环烷基; 碳环芳基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基: 卤素、 $C_1-C_3$  烷基、 $C_1-C_3$  烷氧基和  $-SO_2NH_2$ ; 杂环基;

20  $C_3-C_6$  环烷基; 碳环芳基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基: 卤素、 $C_1-C_3$  烷基和  $C_1-C_3$  烷氧基;

或式 IV 的基团;

其中 Boc 为氨基甲酸叔丁酯;  $R_3$  为  $C_1-C_3$  烷基或被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1-C_3$  烷基: 碳环芳基、卤化碳环芳基和  $C_1-C_3$  烷氧基取代的碳环芳基;

25 L 选自式 V-XIX 的基团;

其中  $R_4$  为 H 或  $C_1-C_3$  烷基;

$R_5$  为 H、 $C_1-C_3$  烷基或取代的碳环芳基取代的  $C_1-C_3$  烷基;

Y 为  $-C(O)-$ ;

其中碳环芳基为苯基、萘基、蒽基或联苯基；

碳环基为 10,11-二氢-5-氧代-二苯并[a,d]环庚基、1-氧代-茛满基、9H-芴基、9-氧代-芴基、茈基、蒽醌基、C-芴-9-叉、茛满基、茛基、1,2,3,4-四氢-萘基或二环[2.2.1]庚烯基(hepteny)；

- 5 杂环基为 1,2,3-噻二唑基、1,2,3-三唑基、1,2-二氢-3-氧代-吡唑基、1,3-二氧代-异吲哚基、1H-吲哚基、1H-吡咯基、1-氧代-3H-异苯并呋喃基、2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英基、2,3-二氢-苯并呋喃基、2,4-二氢-3-氧代-吡唑基、2H-苯并吡喃基、2-氧代-苯并吡喃基、2-氧代-吡咯烷基、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂庚因基、4-氧代-1,5,6,7-四
- 10 氢-吲哚基、4-氧代-3,4-二氢-2,3-二氮杂萘基、4-氧代-苯并吡喃基、9,10,10-三氧代-噻吨基、9H-咕吨基、氮杂环丁烷基、苯并咪唑基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基、苯并[2,1,3]噻二唑基、苯并[b]噻吩基、肉啉基、呋喃基、咪唑基、异噻唑基、吗啉代、(2-或 3-)吗啉基、噻唑基、噻茂烷基、哌啶基、piridyl、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯
- 15 烷基、喹啉基、喹喔啉基、噻唑烷基、噻唑基、噻吩基、硫杂茂烷基、四氢-噻吩基、苯并呋喃基或苯并噻唑基；

卤素为氟、氯、溴或碘。

本发明的其它优选化合物为这样的式 I 化合物，其中：

- 20 Q 为式 II 的基团；

R<sub>1</sub> 为

(i) C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基：

- 25 氧代；二丙基氨基羰基；碳环芳基取代的甲氧基；甲基羰氧基；碳环芳氧基；卤化碳环芳氧基；硝基取代的碳环芳氧基；甲基取代的杂环基氧基；取代的杂环基-亚乙基氨基氧基；叔丁氧基羰基氨基；碳环芳基羰基氨基；C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 烷硫基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 烷硫基：卤

5 化碳环芳基、甲氧基取代的碳环芳基；碳环芳硫基；硝基取代的杂环基硫基；甲基取代的杂环基硫基； $C_5-C_6$  环烷基； $C_5-C_6$  环烯基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环基：卤素、甲基、甲氧基和被甲基亚硫酰基取代的碳环芳基取代的乙烯基；碳环芳基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基：

10 卤素；羟基；硝基； $C_1-C_4$  烷基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1-C_4$  烷基：氧代、碳环芳基和杂环基； $C_1-C_4$  烷氧基；卤化  $C_1-C_4$  烷氧基；碳环芳基取代的  $C_1-C_4$  烷氧基；碳环芳氧基；卤化单碳环芳基氨基羰基；碳环芳基；杂环基；

杂环基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基：

15  $C_1-C_2$  烷基；碳环芳基取代的  $C_1-C_2$ ；甲氧基；碳环芳基取代的甲氧基；碳环芳基；卤化碳环芳基；

(ii)被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_2-C_3$  烯基：

碳环芳基；卤化碳环芳基；硝基取代的碳环芳基；

(iii) $C_3-C_6$  环烷基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_3-C_6$  环烷基：

20 氧代取代的甲基；碳环芳基取代的甲基；碳环芳基；

(iv)碳环基；

(v)碳环芳基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基：

25 卤素；羟基；氟基；硝基； $C_1-C_9$  烷基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1-C_9$  烷基：

卤素；氧代；碳环芳基；甲基取代的碳环芳基；碳环芳氧基； $C_1-C_7$  烷氧基；卤化  $C_1-C_7$  烷氧基；碳环芳基取代的  $C_1-C_7$  烷氧基；甲基羰氧基；碳环芳氧基；甲氧基取

代的碳环芳氧基；氨基；二甲基氨基；碳环芳基取代的  
 炔丙基羰基氨基；甲基取代的碳环芳基磺酰基氨基；卤  
 化甲氧基取代的(碳环芳基) $\text{NHC(O)NH}$ ；卤化甲硫基；  
 氟基取代的碳环芳硫基；二丙基氨基磺酰基；碳环芳基  
 5 取代的单-或二-乙基氨基羰基；碳环芳基；甲基取代的  
 杂环基；卤化碳环芳基取代的杂环基；

(vi)杂环基；或被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环  
 基：

10 卤素；硝基； $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基；被一个或多个独立选自以下的取  
 代基取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基：

卤素；卤化碳环芳基取代的甲硫基；碳环芳基；卤化碳  
 环芳基；杂环基；  
 甲氧基；碳环芳氧基；甲基取代的碳环芳氧基； $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷硫  
 基；丙烯硫基；碳环芳硫基； $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基磺酰基； $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基  
 15 取代的碳环芳基磺酰基；碳环芳基；卤化碳环芳基；甲基取  
 代的碳环芳基；硝基取代的碳环芳基；杂环基；

$\text{R}_2$ 为甲基氨基或二甲基氨基；

L为式 Va、VIIIa 或 IXa 的基团；

其中  $\text{R}_4$  和  $\text{R}_5$  独立选自 H 或  $\text{C}_1\text{-C}_3$  烷基；

20 Y 为  $\text{-C(O)-}$ ；

其中碳环芳基为苯基、萘基、蒽基或联苯基；

碳环基为 1-氧代-茚满基、9-氧代-茚基、茚基、蒽醌基、C-茚-9-  
 叉、1,2,3,4-四氢-萘基或二环[2.2.1]庚烯基(hepteny)；

25 杂环基为 1,2,3-噻二唑基、1,2,3-三唑基、1,2-二氢-3-氧代-吡唑  
 基、1,3-二氧代-异吲哚基、1H-吲哚基、1H-吡咯基、1-氧代-3H-异苯  
 并呋喃基、2,3-二氢苯并[1,4]二噁英基、2,4-二氢-3-氧代-吡唑基、2H-  
 苯并吡喃基、2-氧代-苯并吡喃基、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂庚  
 因基、4-氧代-3,4-二氢-2,3-二氮杂萘基、4-氧代-苯并吡喃基、9,10,10-



- 三氧代-噻吨基、9H-咕吨基、氮杂环丁烷基、苯并咪唑基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基、苯并[2,1,3]嘧二唑基、苯并[b]噻吩基、呋喃基、咪唑基、异噻唑基、吗啉代、(2-或 3-)吗啉基、噁茂烷基、吡啶基、piridyl、吡唑基、吡啶基、喹啉基、喹喔啉基、噻唑烷基、噻唑基、噻吩基、5 硫杂茂烷基、2,3-二氢-1-氧代-异吲哚基、2,3-二氢-苯并呋喃基、2-氧代-吡咯烷基、4-氧代-1,5,6,7-四氢-吲哚基、肉碱基、嘧啶基、吡咯烷基、四氢-噻吩基、苯并呋喃基或苯并噻唑基；

卤素为氟、氯、溴或碘。

- 10 本发明的其它更优选化合物为这样的式 I 化合物，其中：

Q 为式 II 的基团；

R<sub>1</sub> 为

(i) 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基：

- 15 氧代；二丙基氨基羰基；碳环芳基取代的甲氧基；甲基羰氧基；碳环芳氧基；卤化碳环芳氧基；硝基取代的碳环芳氧基；甲基取代的杂环基氧基；取代的杂环基-亚乙基氨基氧基；叔丁氧基羰基氨基；碳环芳基羰基氨基；C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 烷硫基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 烷硫基：卤化碳环芳基、甲氧基取代的碳环芳基；碳环芳硫基；硝基取代的杂环基硫基；甲基取代的杂环基硫基；C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> 环烯基；20 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环基：

卤素；甲基；甲氧基；被甲基亚硫酰基取代的碳环芳基取代的乙烯基；

被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基：

- 25 卤素；羟基；硝基；C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基：氧代、碳环芳基和杂环基；C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基；卤化 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基；碳环芳基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基；碳环芳氧基；卤化单碳环芳基氨基

羰基; 碳环芳基; 杂环基;

被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基:

$C_1$ - $C_2$  烷基; 碳环芳基取代的  $C_1$ - $C_2$ ; 甲氧基; 碳环芳基取代的甲氧基; 碳环芳基; 卤化碳环芳基;

5 (ii)被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_2$ - $C_3$  烯基:

碳环芳基; 卤化碳环芳基; 硝基取代的碳环芳基;

(iii)被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_3$ - $C_6$  环烷基:

氧代取代的甲基; 碳环芳基取代的甲基; 碳环芳基;

(iv)碳环基;

10 (v)被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基:

卤素; 羟基; 氰基; 硝基;  $C_1$ - $C_9$  烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_9$  烷基:

卤素; 氧代; 碳环芳基; 甲基取代的碳环芳基; 碳环芳氧基;

15  $C_1$ - $C_7$  烷氧基; 卤化  $C_1$ - $C_7$  烷氧基; 碳环芳基取代的  $C_1$ - $C_7$  烷氧基;

甲基羰氧基; 碳环芳氧基; 甲氧基取代的碳环芳氧基;

氨基; 二甲基氨基; 碳环芳基取代的炔丙基羰基氨基; 甲基

取代的碳环芳基磺酰基氨基; 卤化甲氧基取代的(碳环芳

基)NHC(O)NH; 卤化甲硫基; 氰基取代的碳环芳硫基; 二

20 丙基氨基磺酰基; 碳环芳基取代的单-或二-乙基氨基羰基;

碳环芳基; 甲基取代的杂环基; 卤化碳环芳基取代的杂环基;

(vi)或被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基:

卤素; 硝基;  $C_1$ - $C_4$  烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基; 卤素、卤化碳环芳基取代的甲硫基、

25 碳环芳基、卤化碳环芳基和杂环基; 甲氧基; 碳环芳氧基;

甲基取代的碳环芳氧基;  $C_1$ - $C_3$  烷硫基; 丙烯硫基; 碳环芳

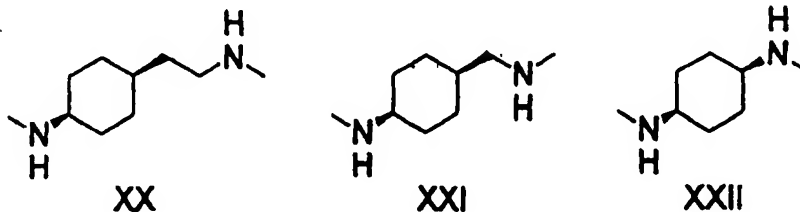
硫基;  $C_1$ - $C_3$  烷基磺酰基; 碳环芳基磺酰基;  $C_1$ - $C_4$  烷基取代

的碳环芳基磺酰基; 碳环芳基; 卤化碳环芳基; 甲基取代的

碳环芳基；硝基取代的碳环芳基；杂环基；

$R_2$  为甲基氨基或二甲基氨基；

L 选自式 XX-XXII 的基团；



5 Y 为 -C(O)-；

其中碳环芳基为苯基、萘基或联苯基；

碳环基为 1-氧代-茚满基、9-氧代-茚基、茚基、蒽醌基、C-茚-9-  
叉、1,2,3,4-四氢-萘基或二环[2.2.1]庚烯基(hepteny)；

杂环基为 1,2,3-噁二唑基、1,2,3-三唑基、1,2-二氢-3-氧代-吡唑  
基、1H-吡啶基、1H-吡咯基、2,4-二氢-3-氧代-吡唑基、2H-苯并吡喃  
基、4-氧代-苯并吡喃基、氮杂环丁烷基、苯并[b]噻吩基、呋喃基、  
异噻唑基、(2-或 3-)吗啉基、哌啶基、pyridyl、吡唑基、吡啶基、噻  
吩基、噻唑烷基、噻唑基、噻吩基、硫杂茂烷基、2,3-二氢-1-氧代-  
异吡啶基、2,3-二氢-苯并呋喃基、2-氧代-苯并吡喃基、2-氧代-吡咯  
烷基、4-氧代-1,5,6,7-四氢吡啶基、9H-咕吨基、肉碱基、咪唑基、吗  
啉代、嘧啶基、吡咯烷基、四氢噻吩基、苯并呋喃基或苯并噻唑基；  
15 卤素为氟、氯、溴或碘。

本发明进一步的其它优选化合物为这样的式 I 化合物，其中：

20 Q 为式 II 的基团；

$R^1$  为

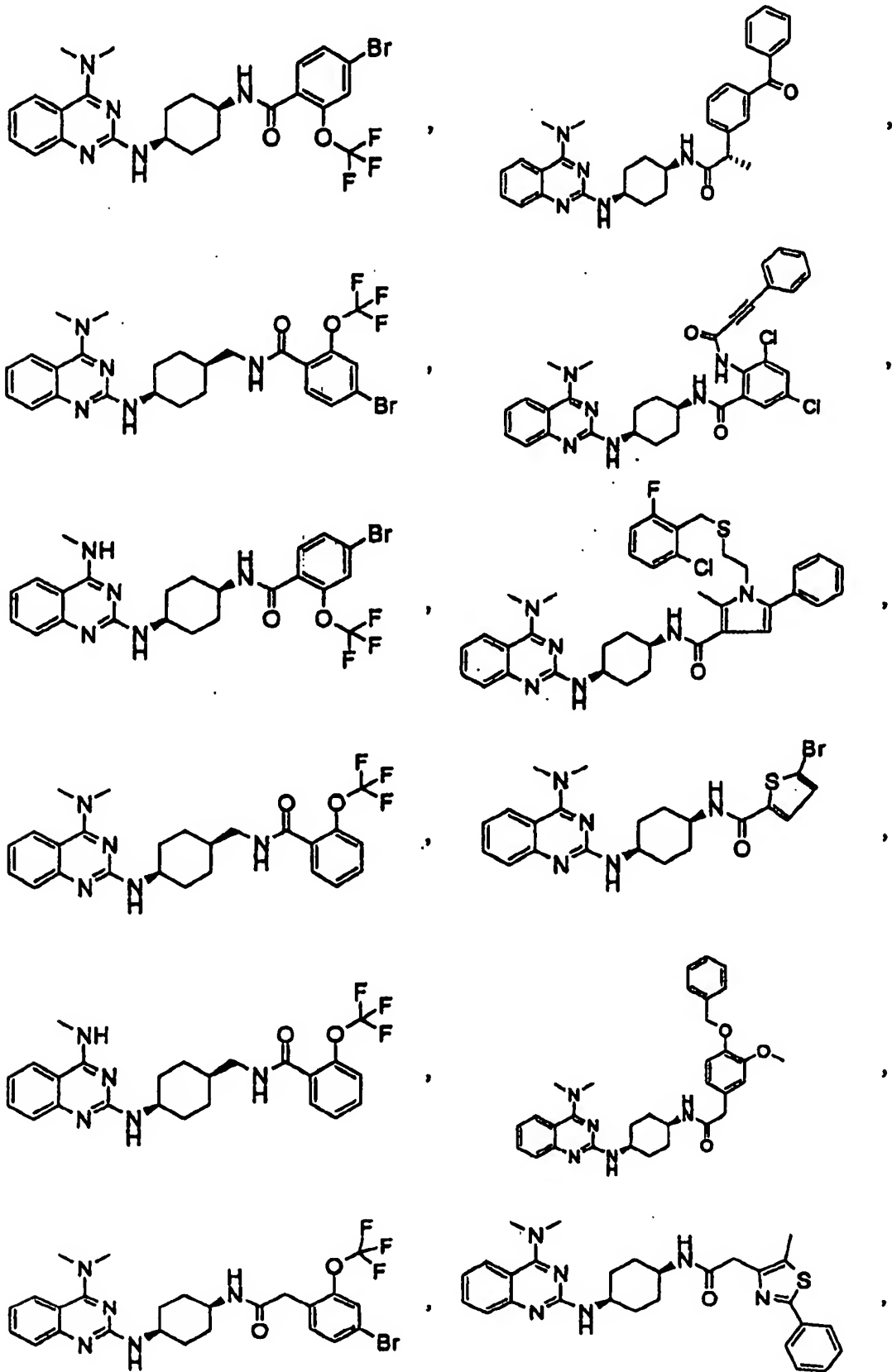
(i) 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷基：

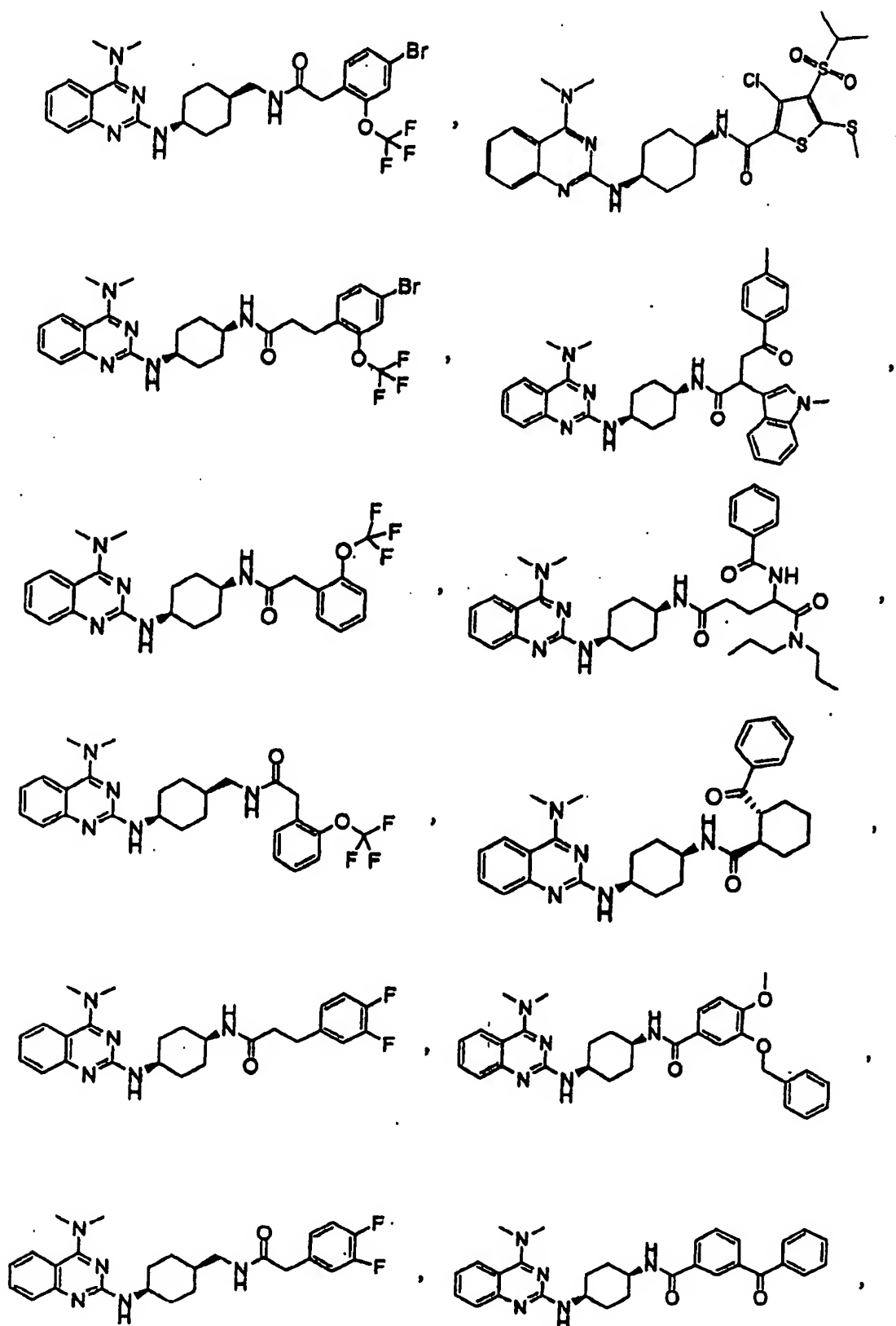
氧代；二丙基氨基羰基；碳环芳基取代的甲氧基；甲基羰氧  
基；碳环芳氧基；卤化碳环芳氧基；硝基取代的碳环芳氧基；  
25 甲基取代的杂环基氧基；取代的杂环基-亚乙基氨基氧基；

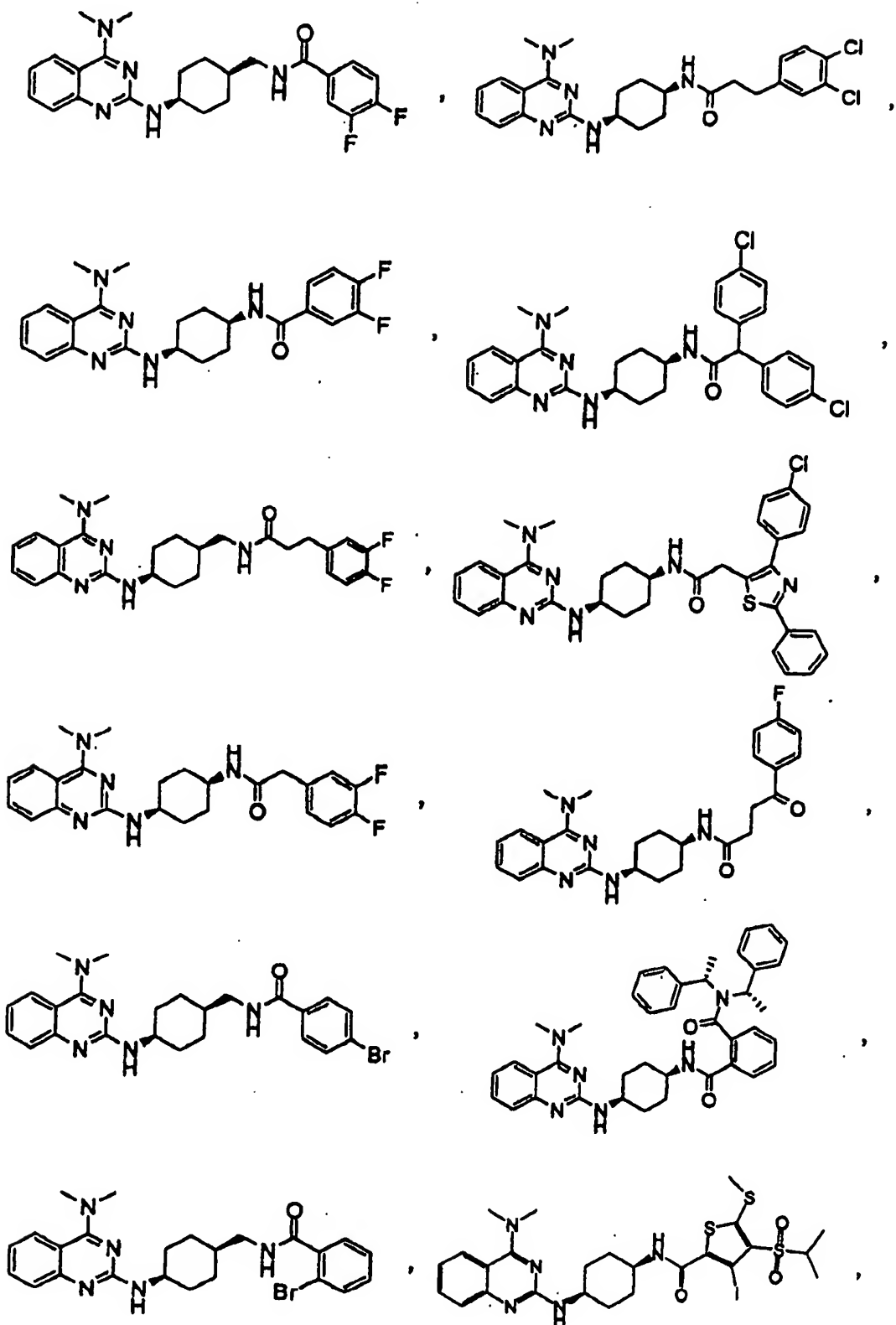
- 叔丁氧基羰基氨基; 碳环芳基羰基氨基;  $C_1$ - $C_2$  烷硫基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_2$  烷硫基: 卤化碳环芳基、甲氧基取代的碳环芳基; 碳环芳硫基; 硝基取代的杂环基硫基; 甲基取代的杂环基硫基; 环己烯基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环基:
- 5 卤素; 甲基; 甲氧基; 被甲基亚硫酰基取代的碳环芳基取代的乙烯基;
- 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基:
- 卤素; 羟基; 硝基;  $C_1$ - $C_4$  烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基: 氧代、碳环芳基和杂环基;  $C_1$ - $C_2$  烷氧基; 卤化  $C_1$ - $C_2$  烷氧基; 碳环芳基取代的  $C_1$ - $C_2$  烷氧基; 碳环芳氧基; 卤化单碳环芳基氨基羰基; 碳环芳基; 杂环基;
- 10 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基:
- $C_1$ - $C_2$  烷基; 碳环芳基取代的  $C_1$ - $C_2$ ; 甲氧基; 碳环芳基取代的甲氧基; 碳环芳基; 卤化碳环芳基;
- 15 (ii)被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_2$ - $C_3$  烯基:
- 碳环芳基; 卤化碳环芳基; 硝基取代的碳环芳基;
- (iii)被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_3$ - $C_6$  环烷基:
- 20 氧代取代的甲基; 碳环芳基取代的甲基; 碳环芳基;
- (iv)碳环基;
- (v)被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基:
- 卤素; 羟基; 氰基; 硝基;  $C_1$ - $C_4$  烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_2$  烷基:
- 25 卤素; 氧代; 碳环芳基; 甲基取代的碳环芳基; 碳环芳氧基;
- $C_1$ - $C_2$  烷氧基; 卤化  $C_1$ - $C_2$  烷氧基; 碳环芳基取代的  $C_1$ - $C_2$  烷氧基; 甲基羰氧基; 碳环芳氧基; 甲氧基取代的碳环芳氧基;

- 氨基; 二甲基氨基; 碳环芳基取代的炔丙基羰基氨基; 甲基取代的碳环芳基磺酰基氨基; 卤化甲氧基取代的(碳环芳基)NHC(O)NH; 卤化甲硫基; 氰基取代的碳环芳硫基; 二丙基氨基磺酰基; 碳环芳基取代的单-或二-乙基氨基羰基;
- 5 碳环芳基; 甲基取代的杂环基; 卤化碳环芳基取代的杂环基;
- (vi)或被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基:
- 卤素; 硝基;  $C_1-C_4$  烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1-C_4$  烷基:
- 10 卤素; 卤化碳环芳基取代的甲硫基; 碳环芳基; 卤化碳环芳基; 杂环基;
- 甲氧基; 碳环芳氧基; 甲基取代的碳环芳氧基;  $C_1-C_3$  烷硫基; 丙烯硫基; 碳环芳硫基;  $C_1-C_3$  烷基磺酰基; 碳环芳基磺酰基; 甲基取代的碳环芳基磺酰基; 碳环芳基; 卤化碳环芳基; 甲基取代的碳环芳基; 硝基取代的碳环芳基; 杂环基;
- 15  $R_2$  为甲基氨基或二甲基氨基;
- L 选自式 XX-XXII 的基团;
- Y 为  $-C(O)-$ ;
- 其中碳环芳基为苯基、萘基或联苯基;
- 碳环基为 1-氧代-茚满基、茚基、9-氧代-茚基、1,2,3,4-四氢-萘基或二环[2.2.1]庚烯基(hepteny);
- 20 杂环基为 1H-吡啶基、2,4-二氢-3-氧代-吡啶基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、噻吩基、1,2,3-三唑基、1H-吡咯基、2,3-二氢-1-氧代-异吡啶基、2,3-二氢-苯并咪唑基、2H-苯并咪唑基、2-氧代-苯并咪唑基、4-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑基、咪唑基、异噻唑基、吗啉代、(2-或
- 25 3-)吗啉基、吡唑基、噻唑基、喹啉基、噻唑基、四氢噻吩基、苯并咪唑基或苯并噻唑基;
- 卤素为氟、氯、溴或碘。

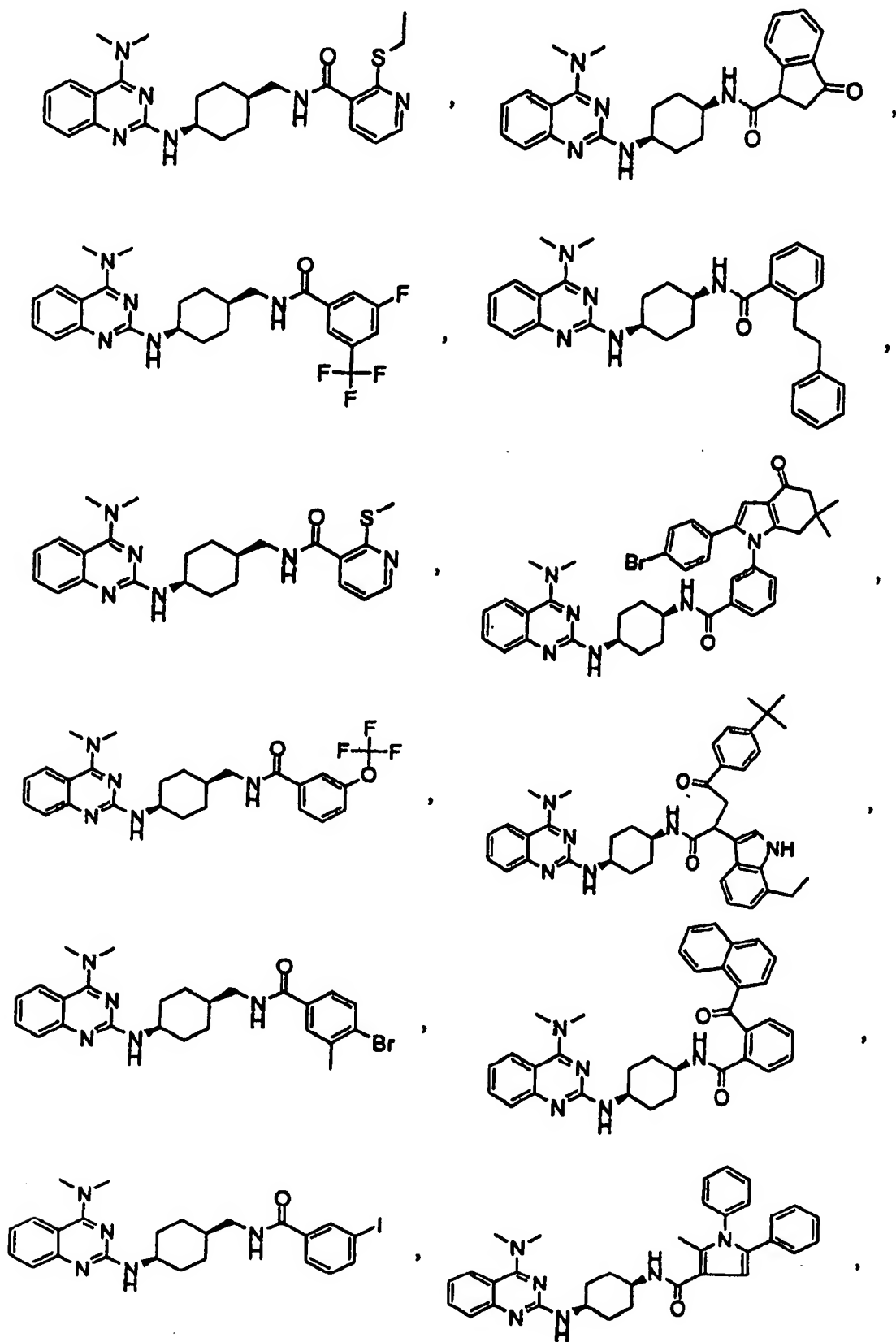
特别优选以下的化合物或其可能的盐:

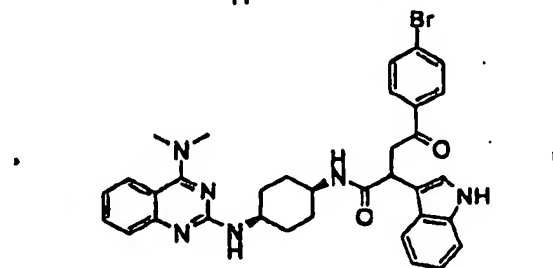
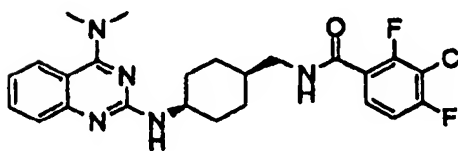
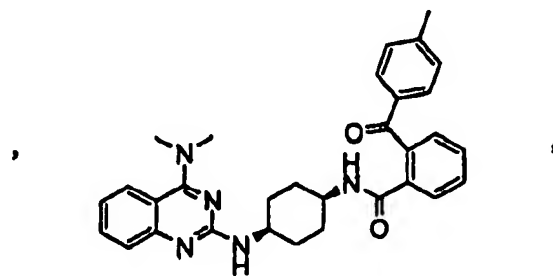
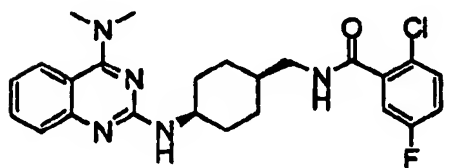
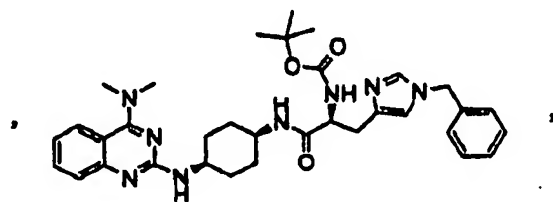
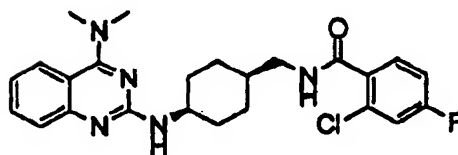
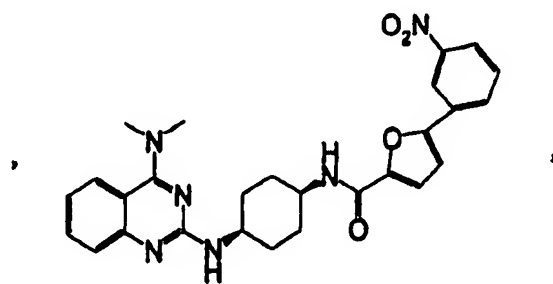
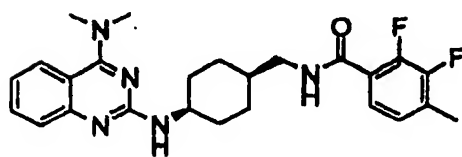
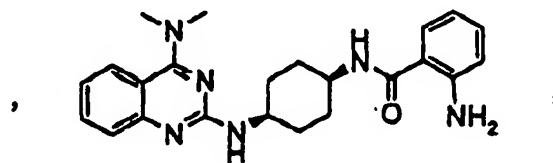
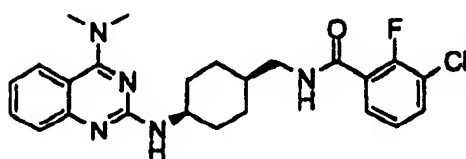
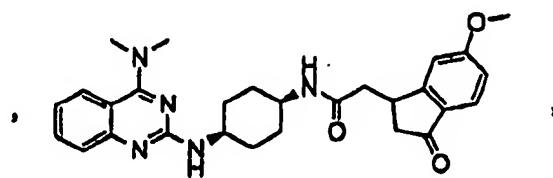
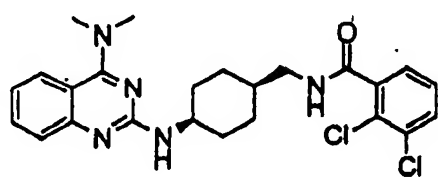


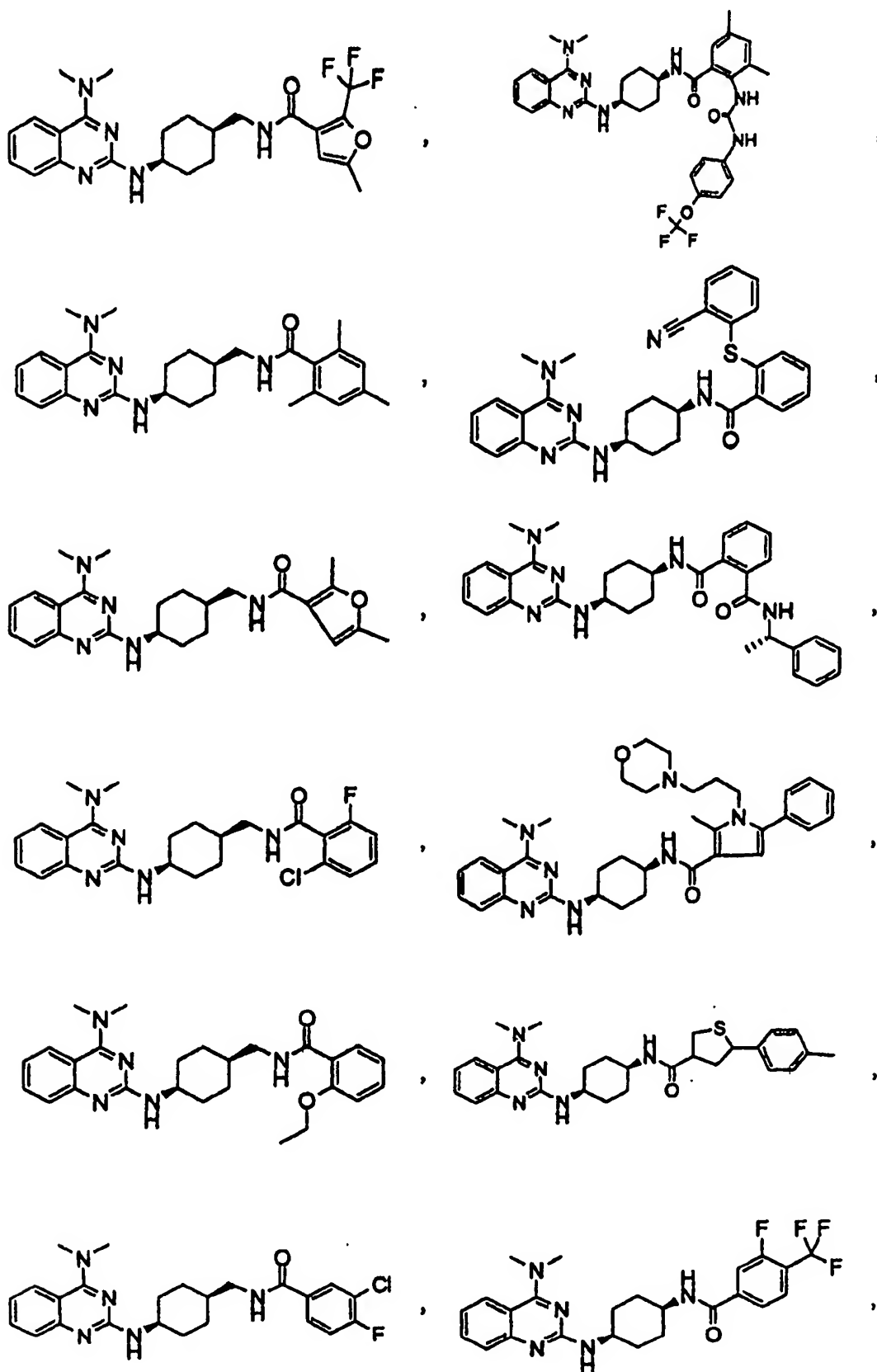


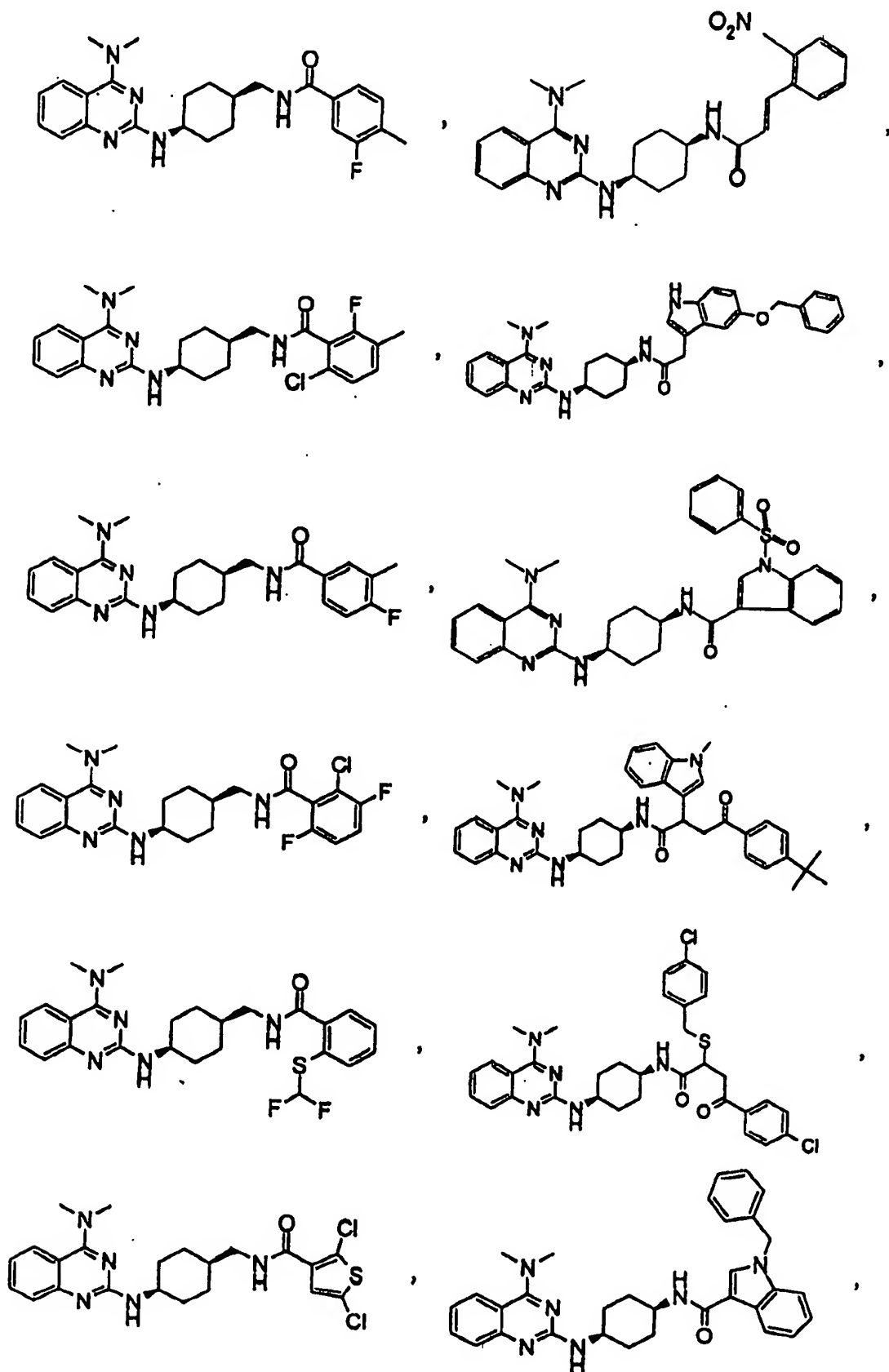


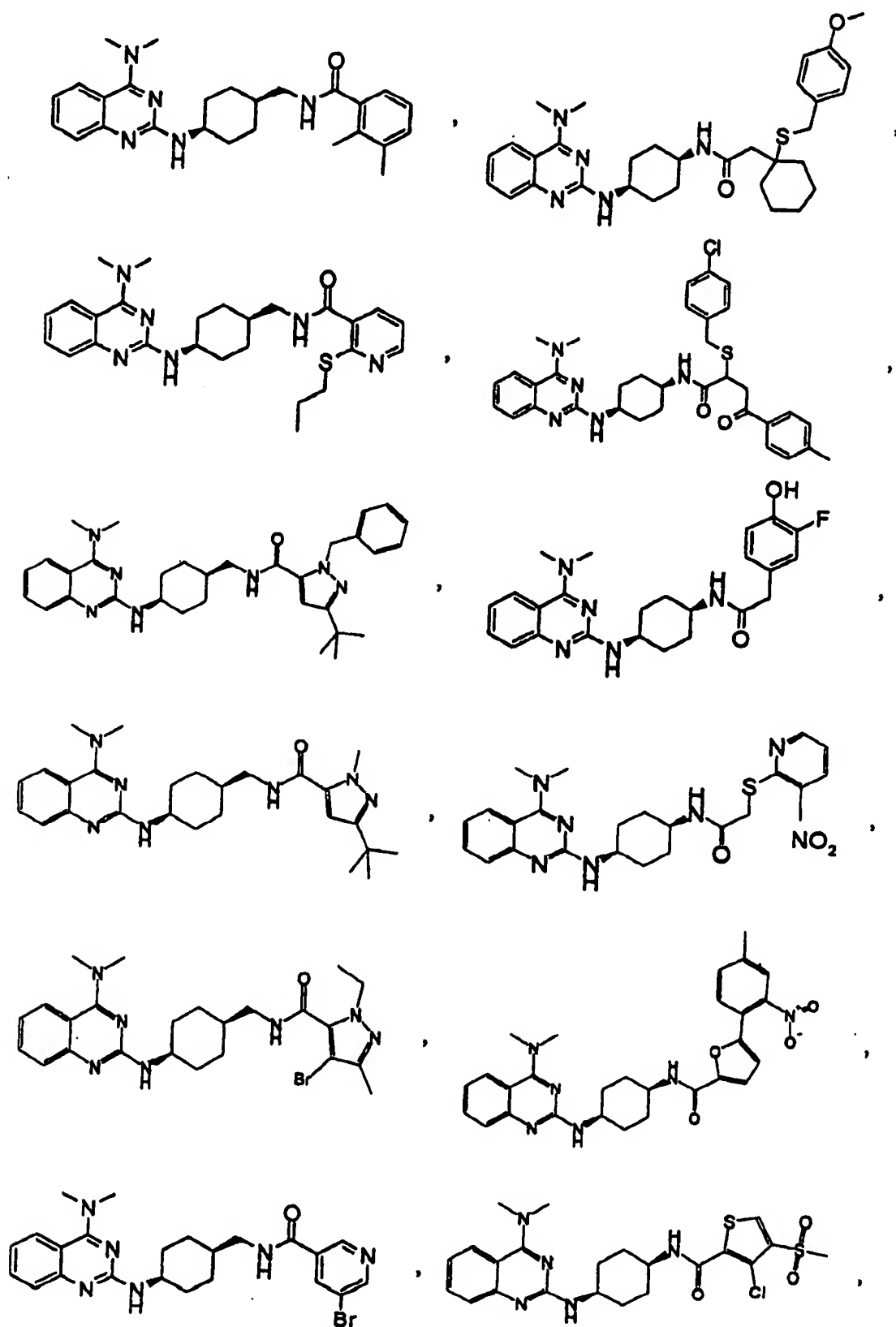


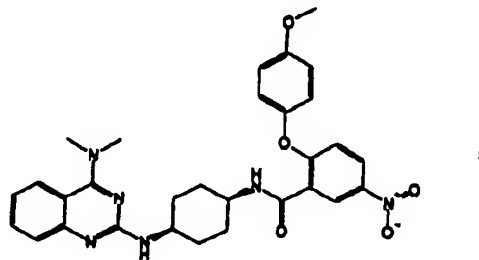
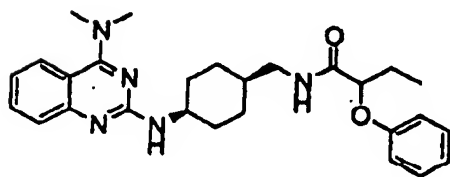
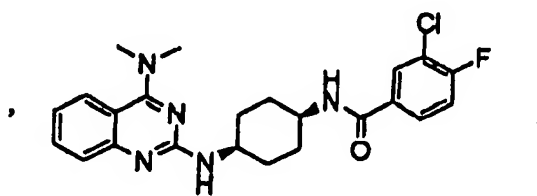
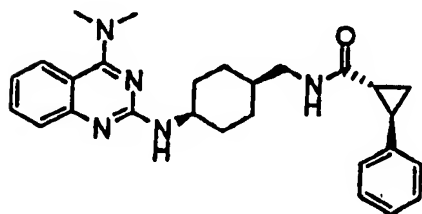
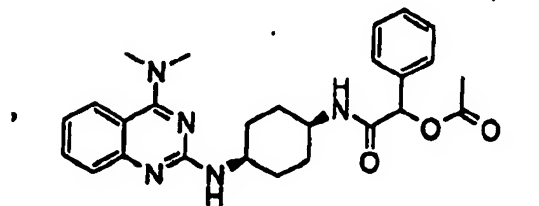
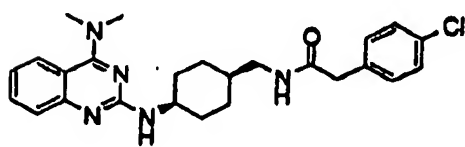
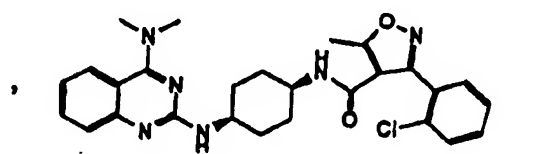
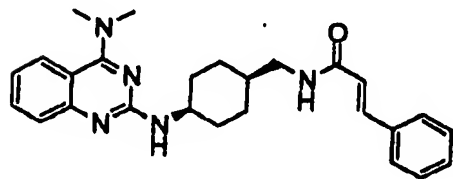
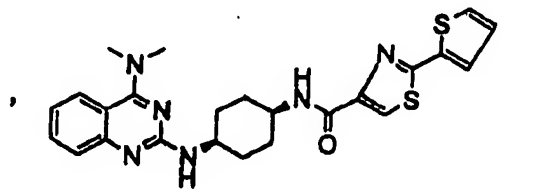
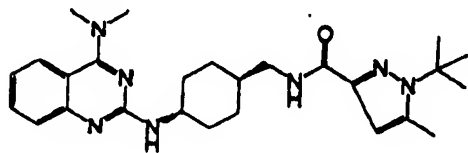
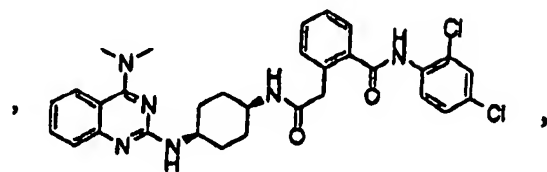
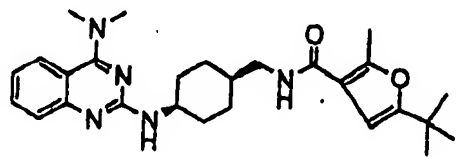


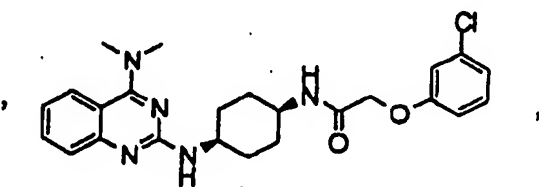
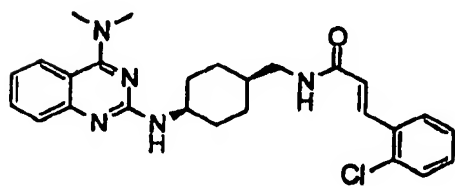
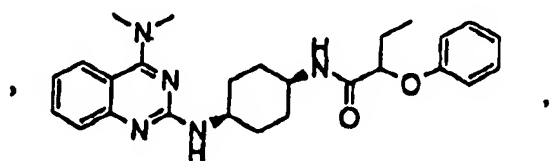
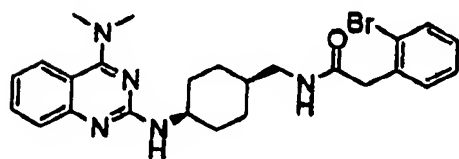
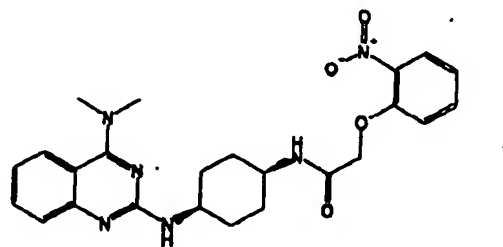
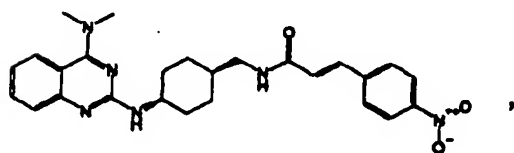
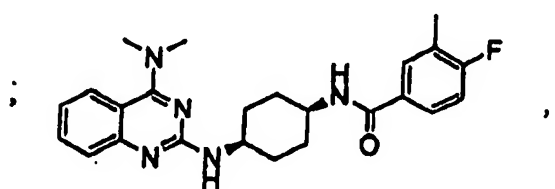
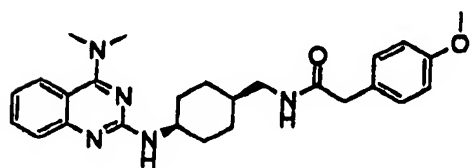
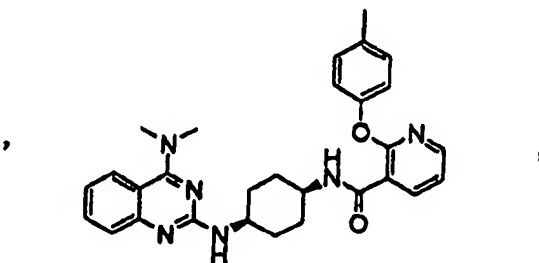
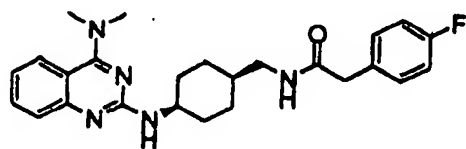
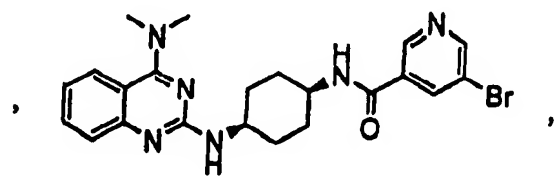
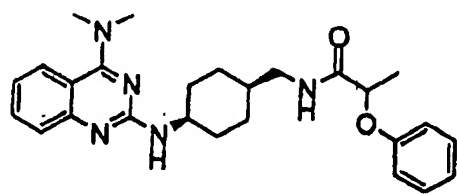


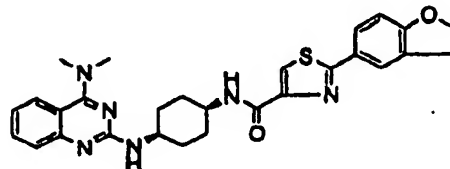
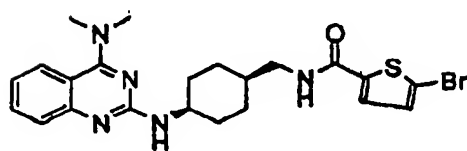
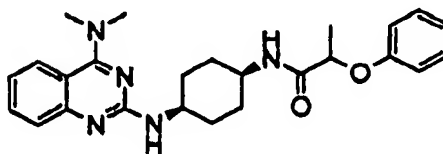
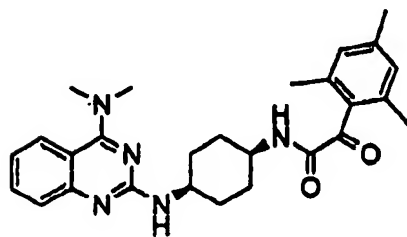
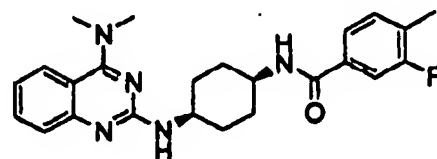
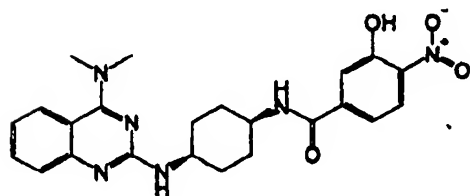
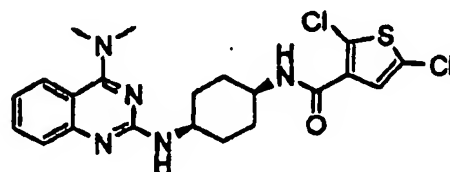
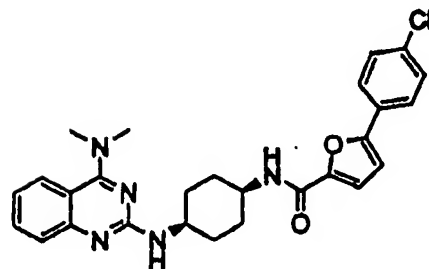
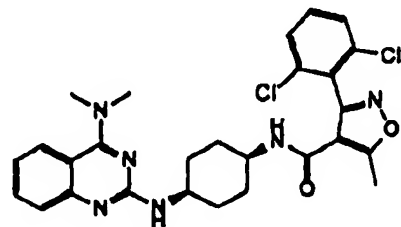
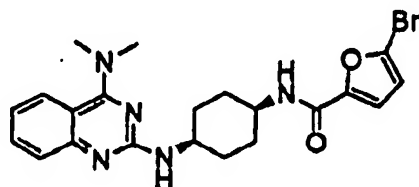
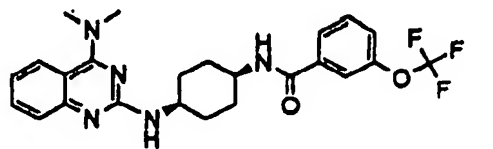
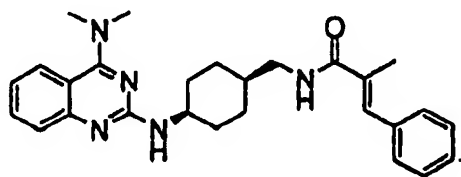




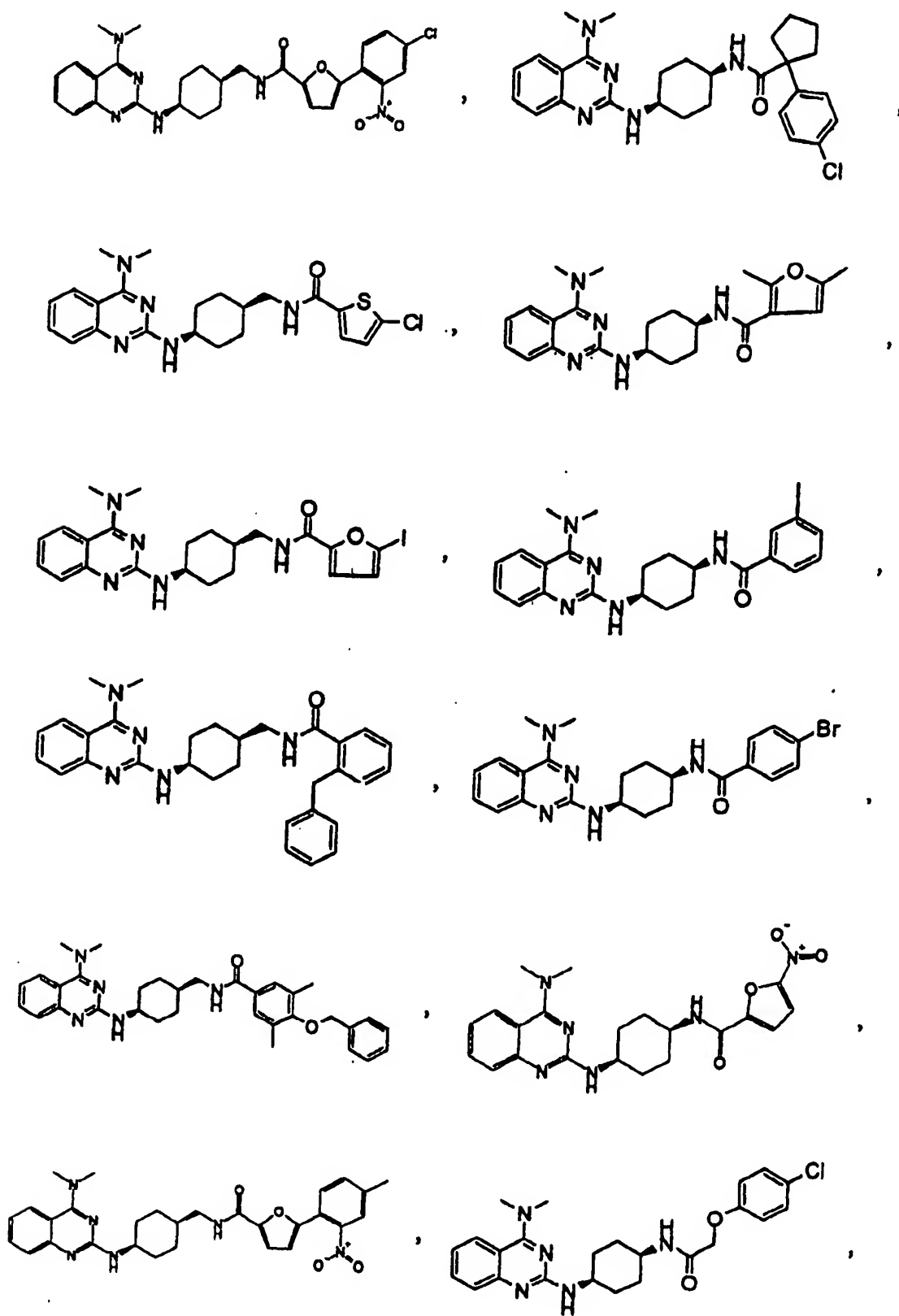


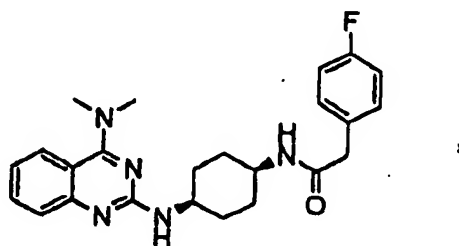
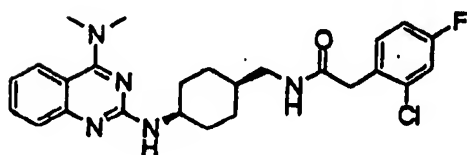
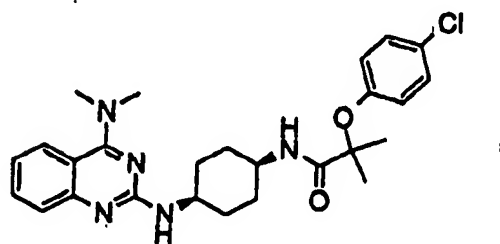
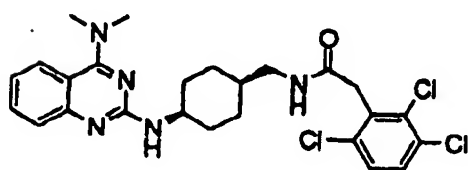
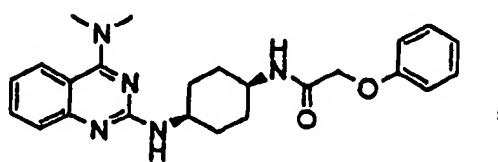
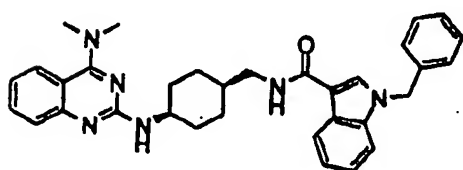
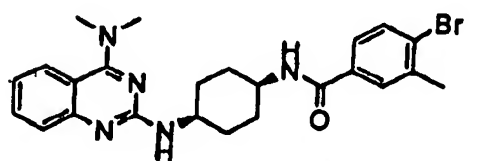
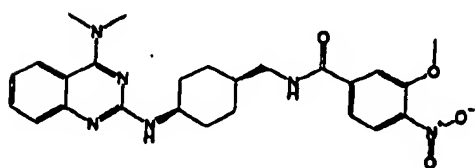
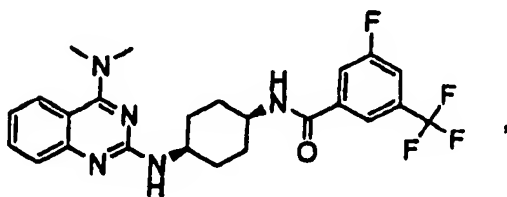
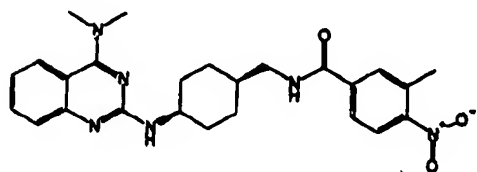
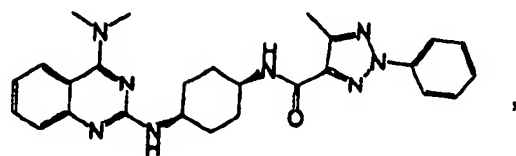
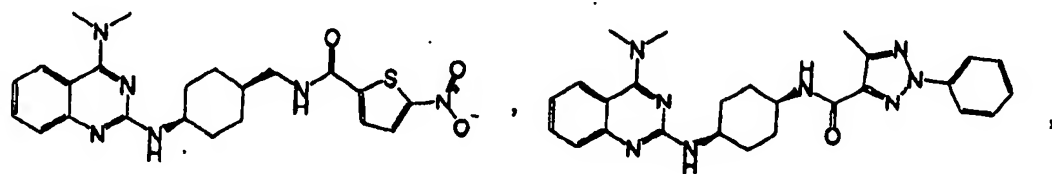


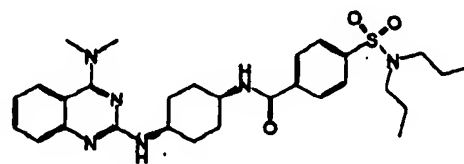
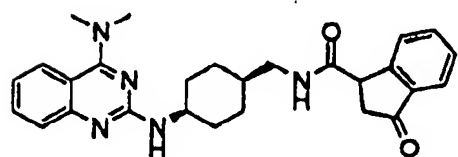
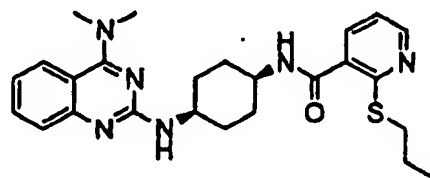
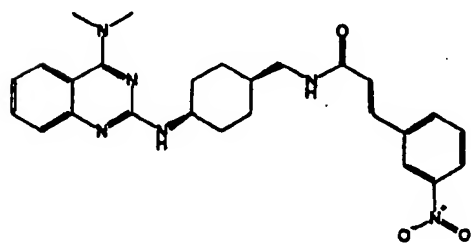
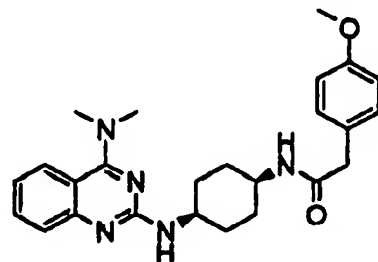
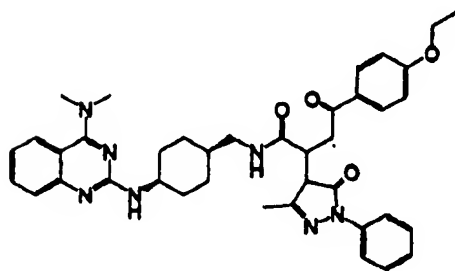
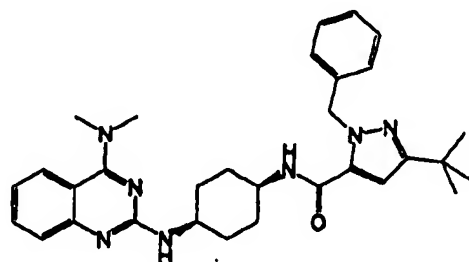
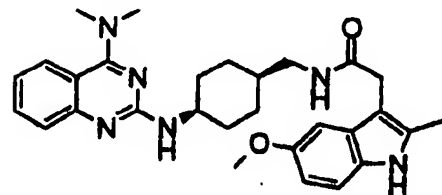
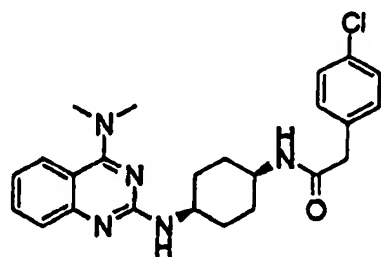
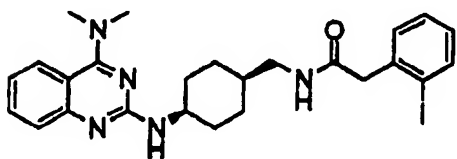
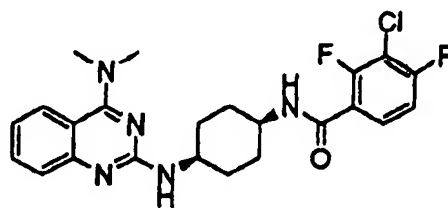
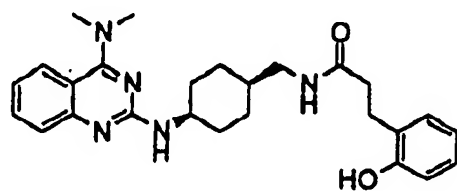


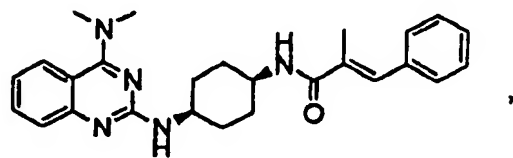
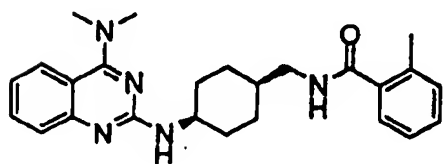
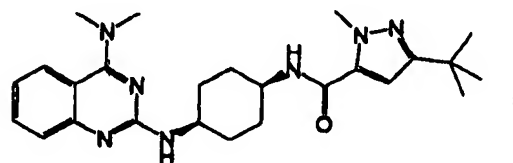
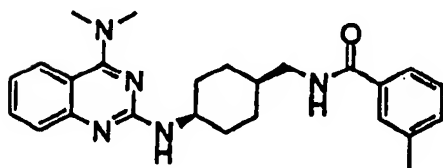
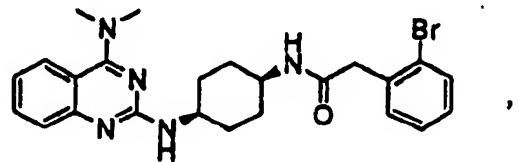
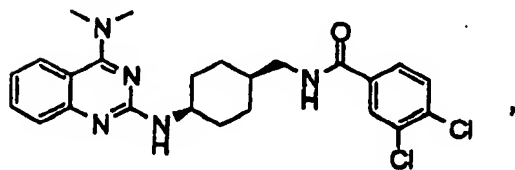
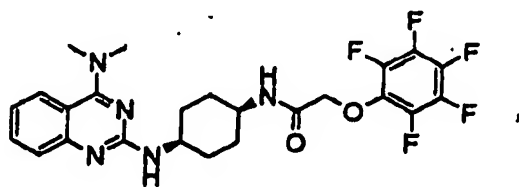
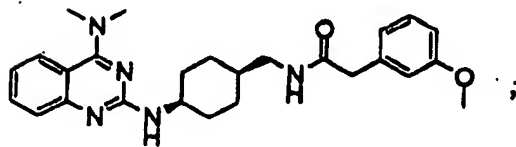
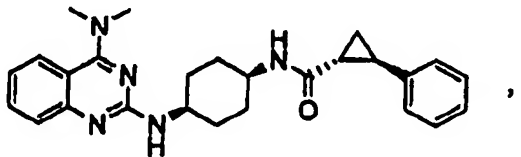
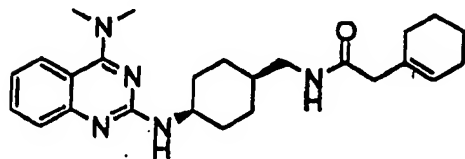
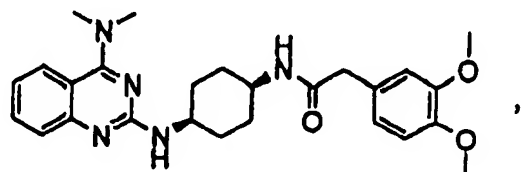
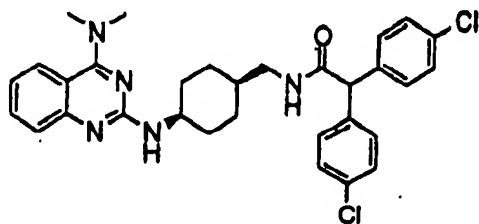


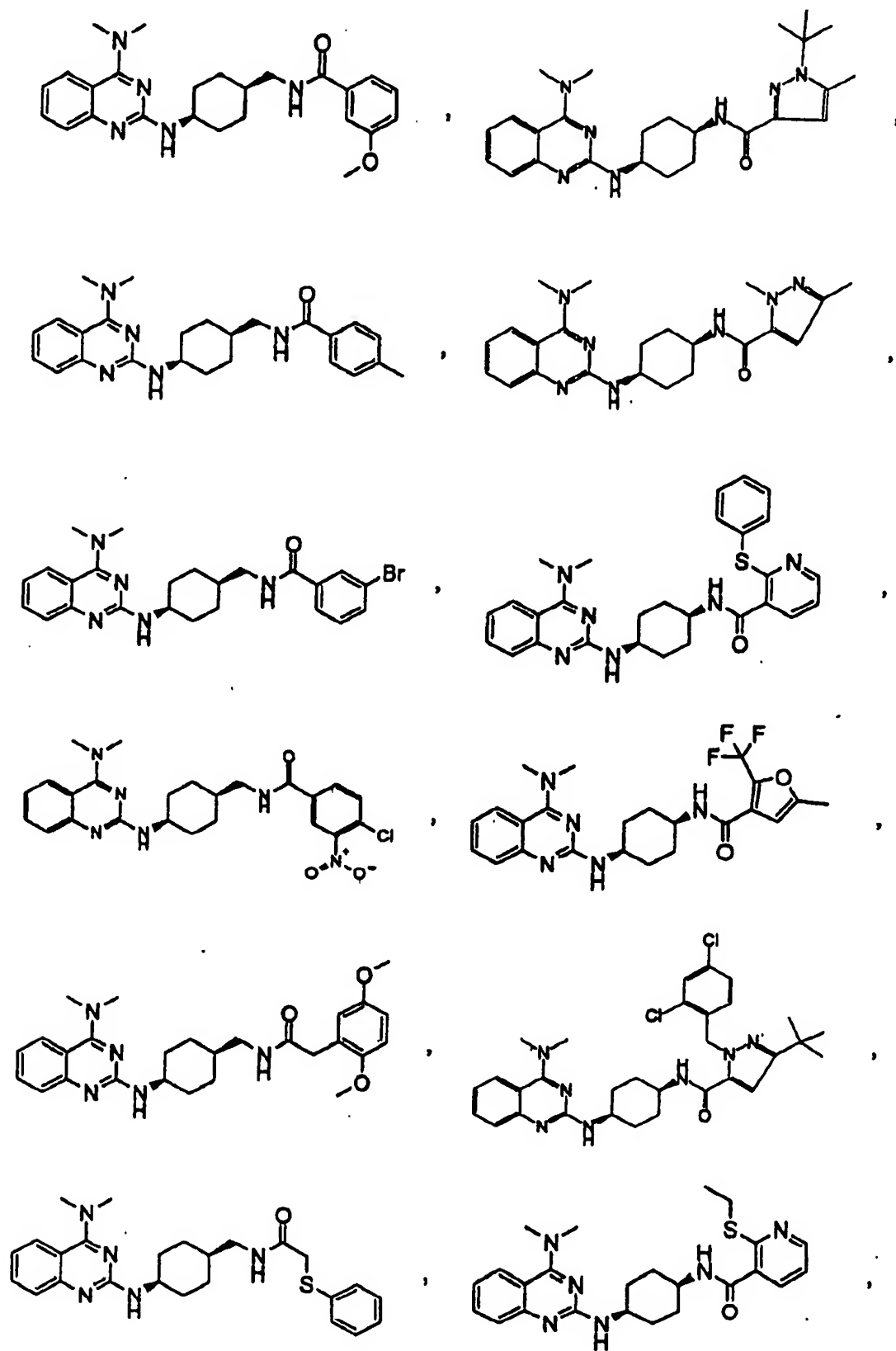


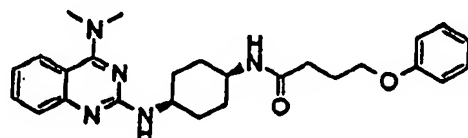
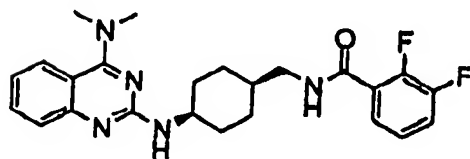
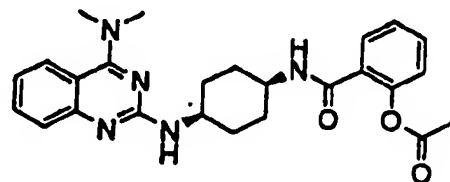
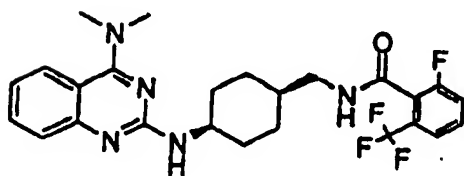
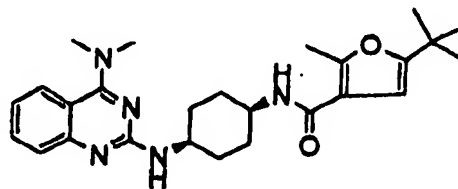
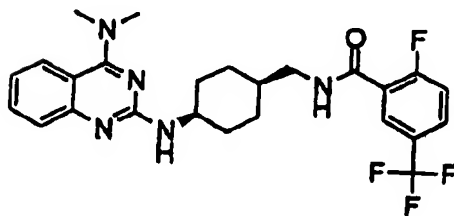
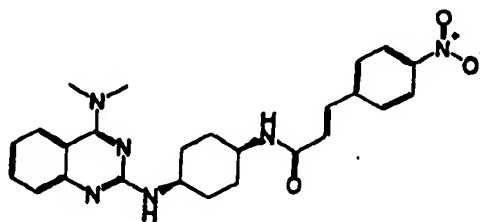
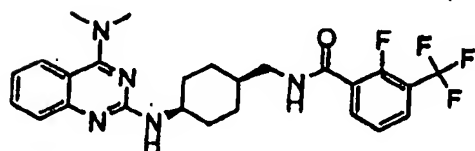
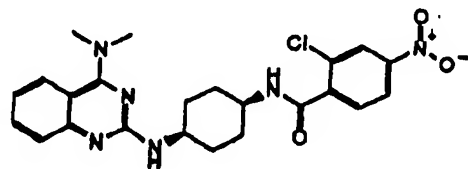
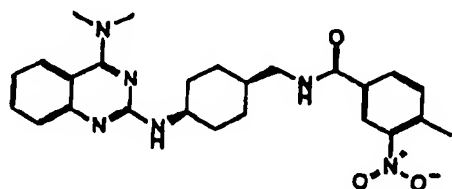
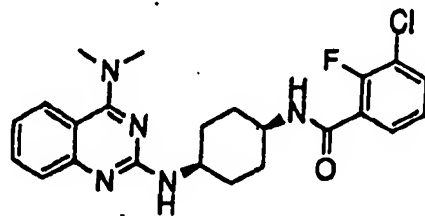
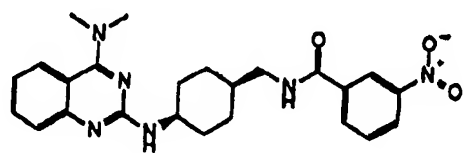


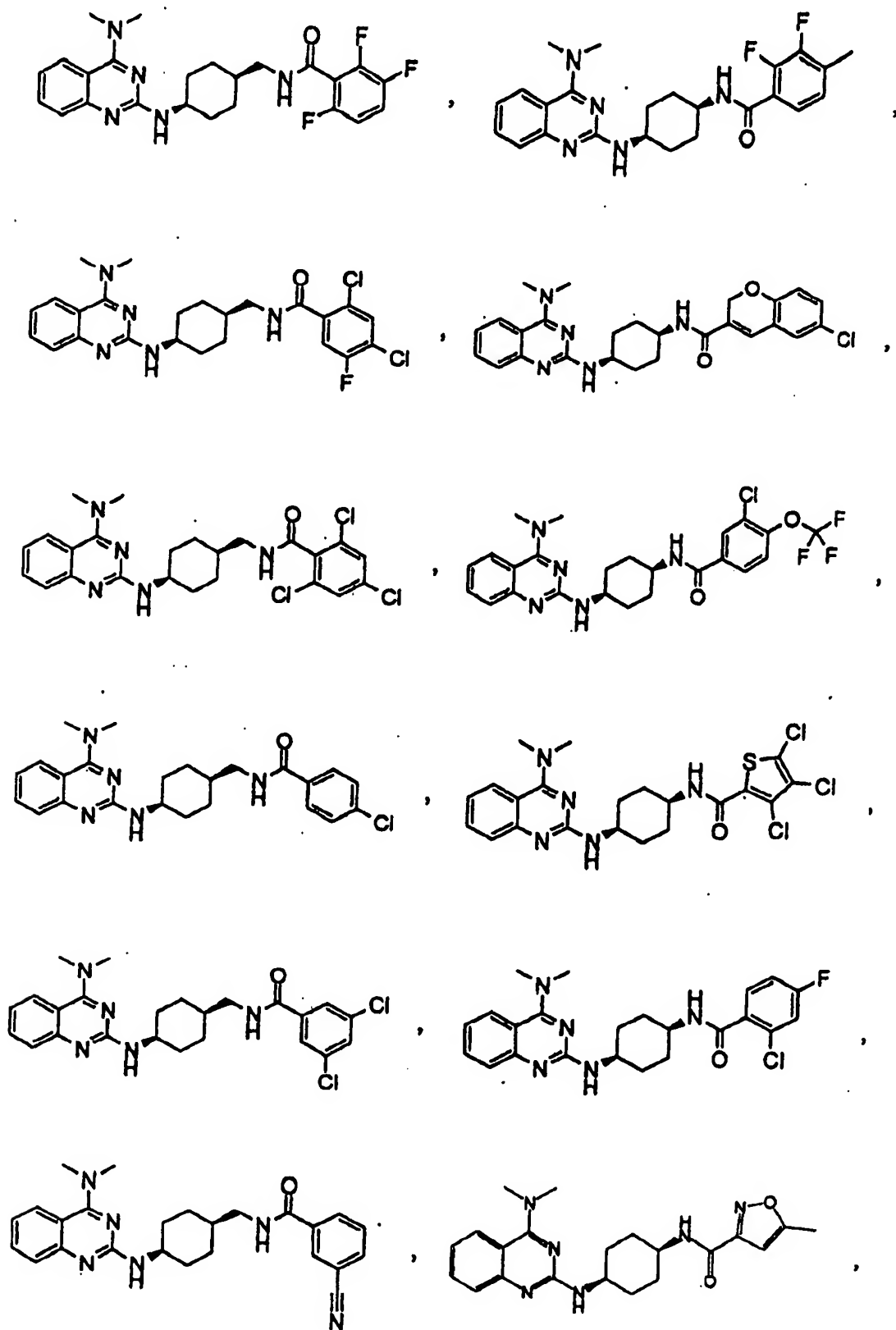


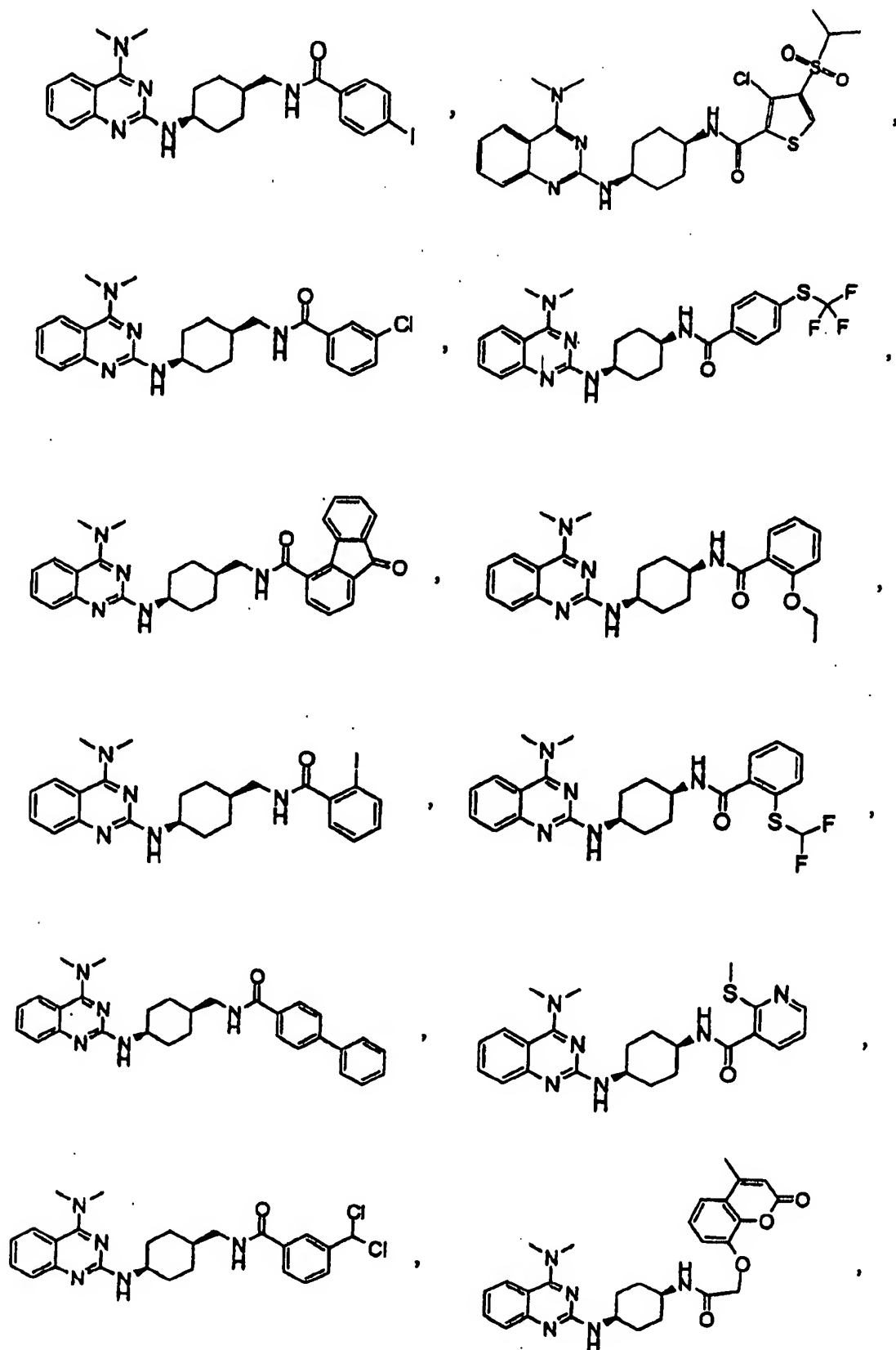




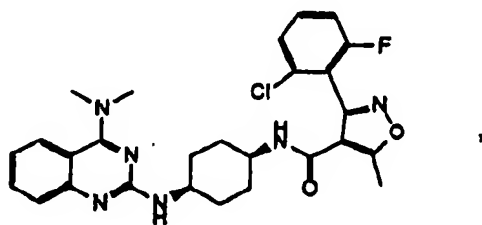
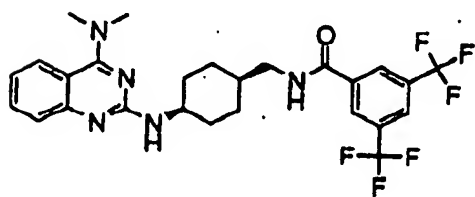
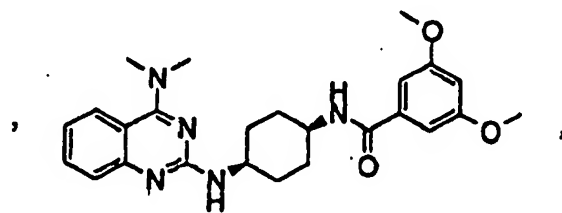
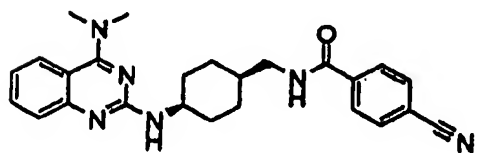
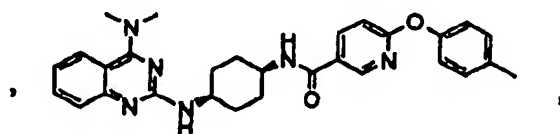
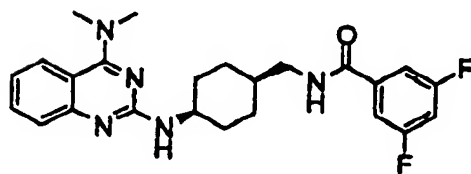
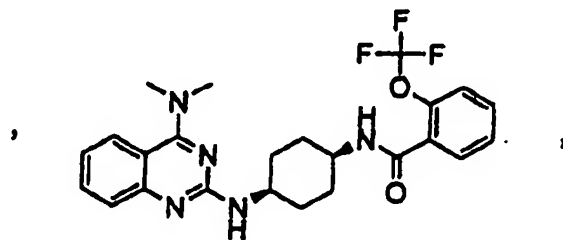
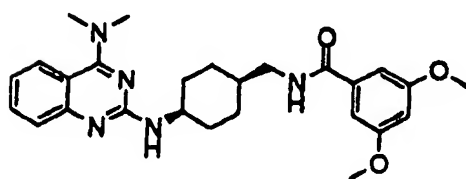
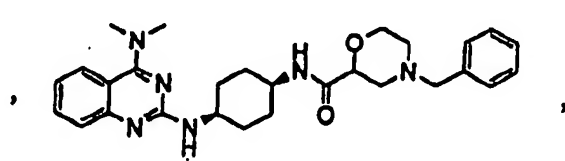
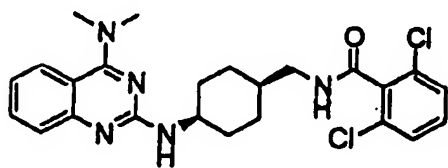
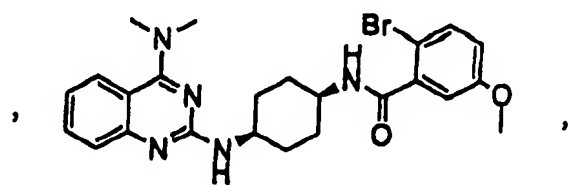
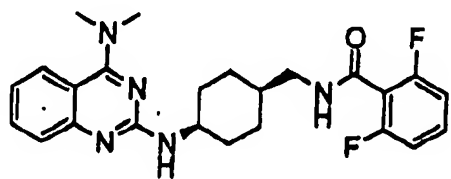


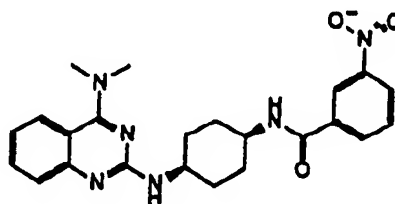
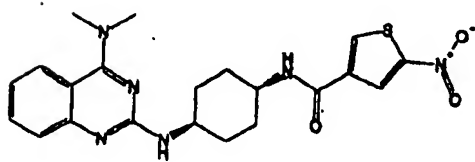
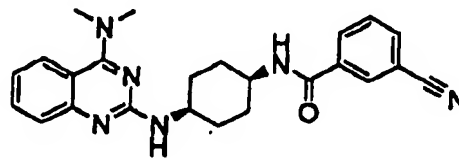
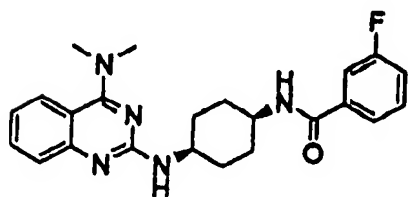
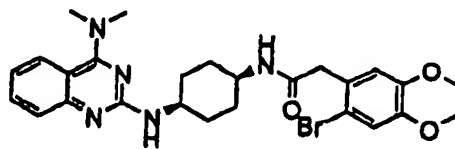
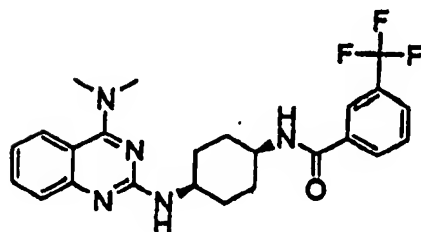
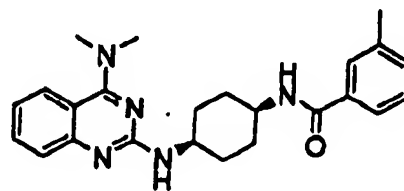
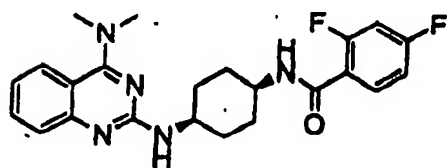
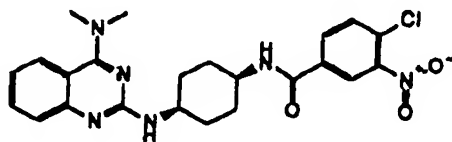
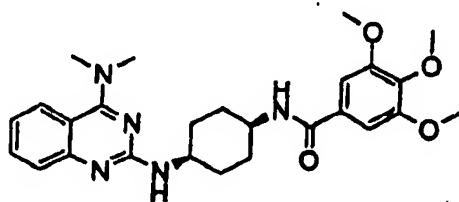
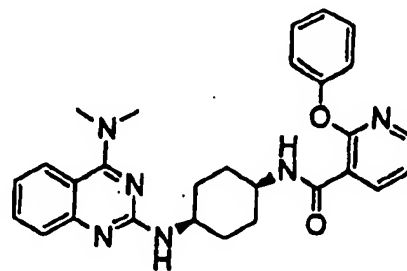
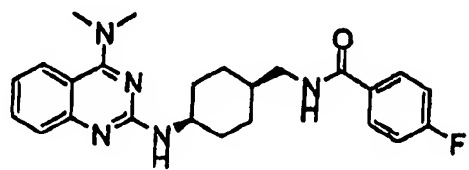


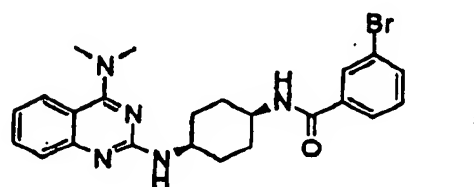
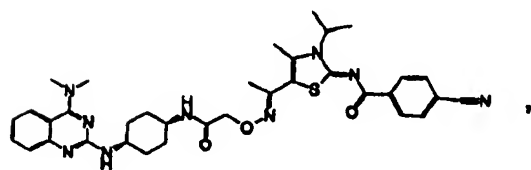
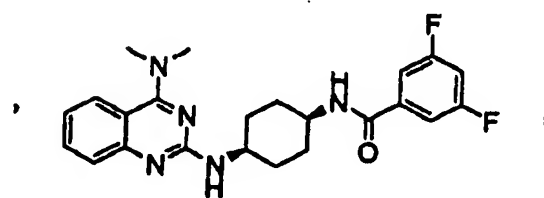
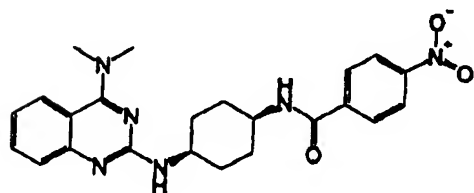
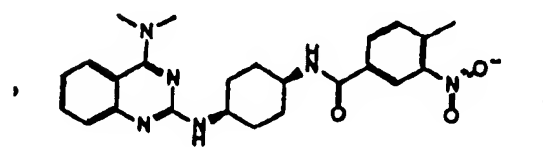
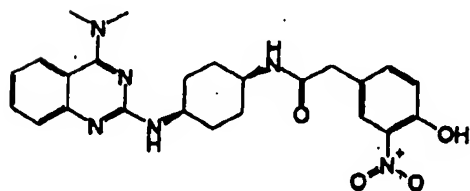
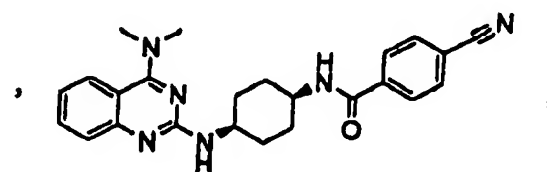
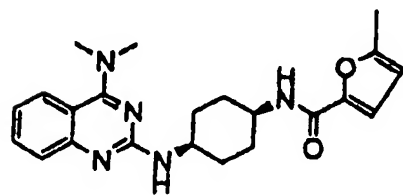
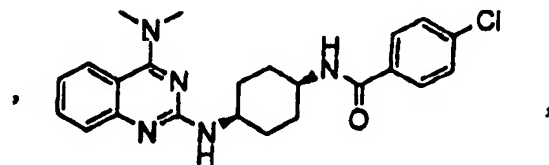
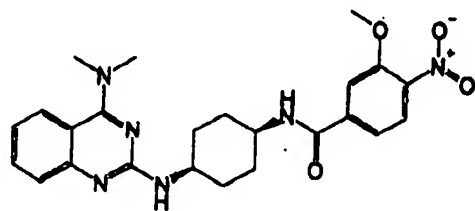
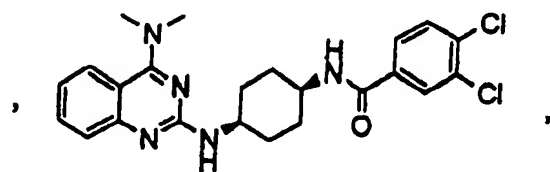
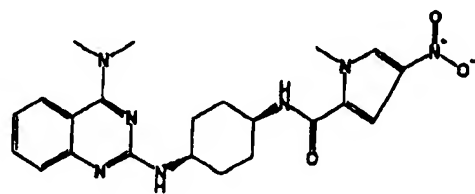


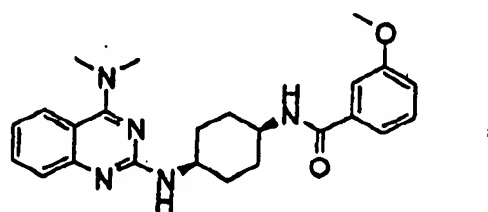
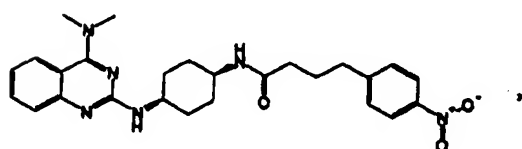
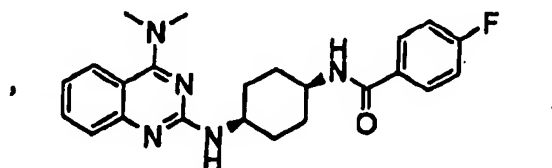
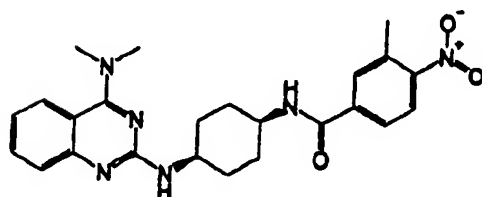
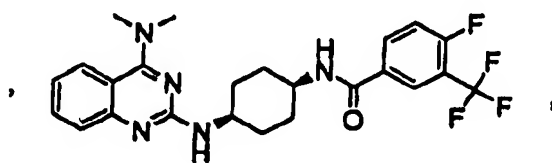
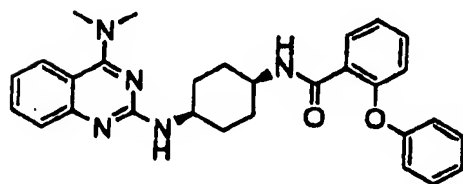
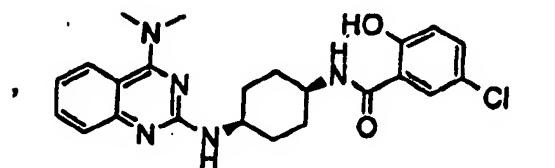
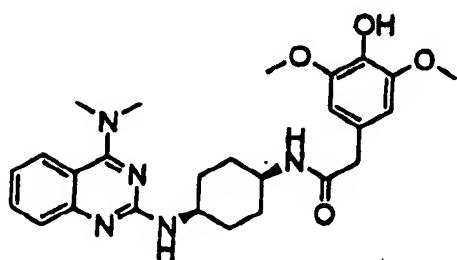
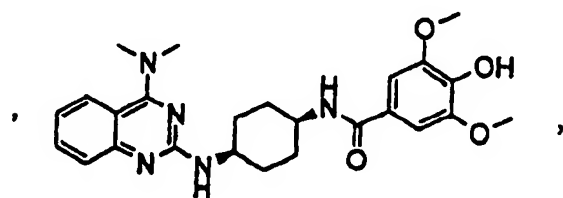
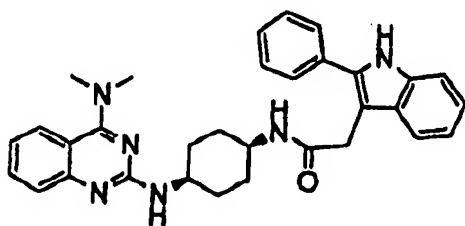
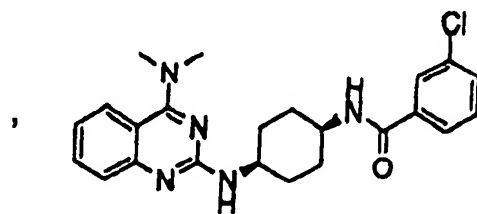
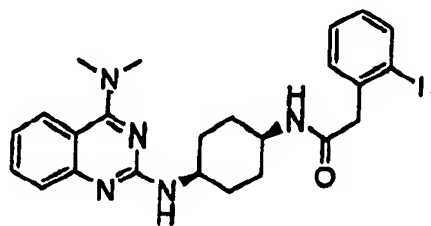


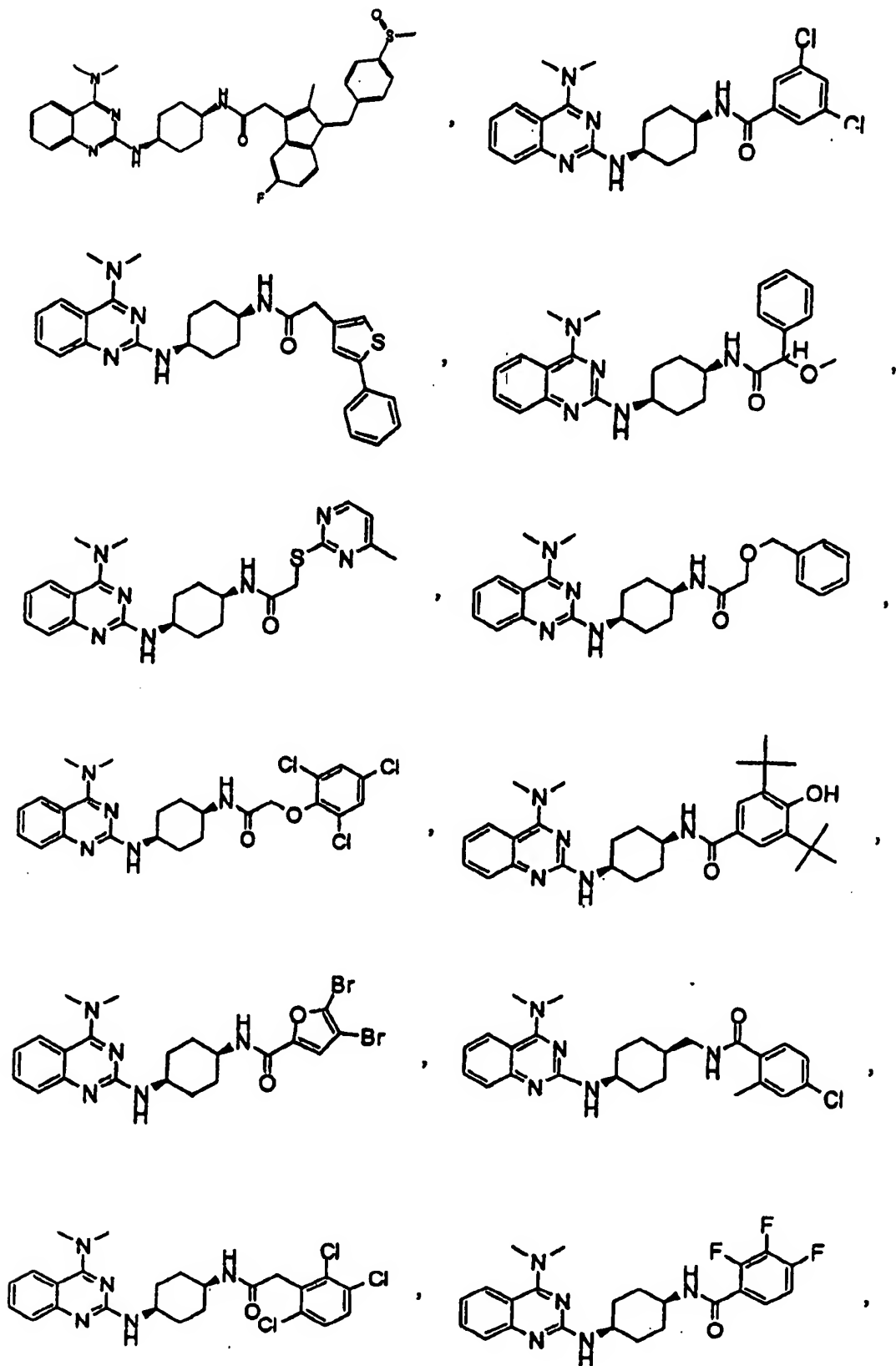


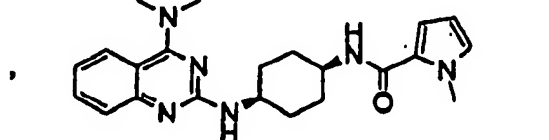
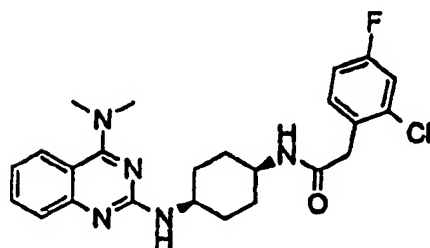
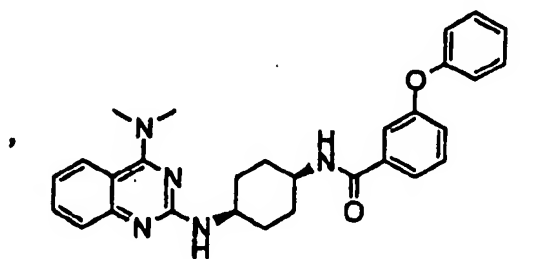
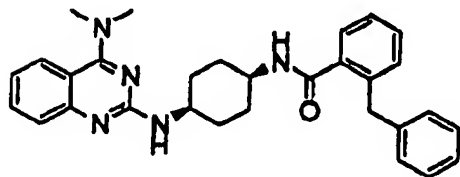
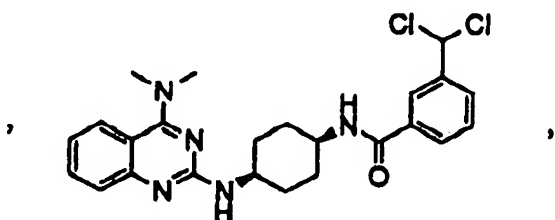
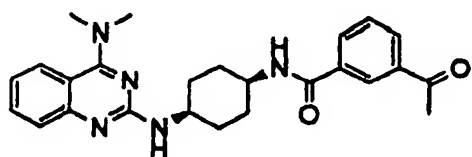
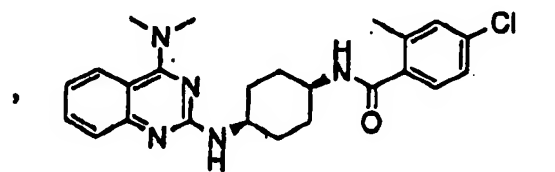
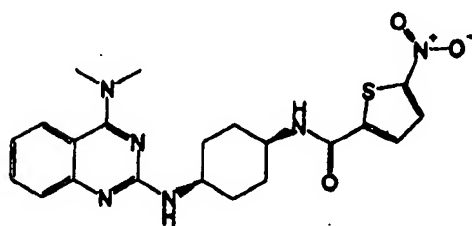
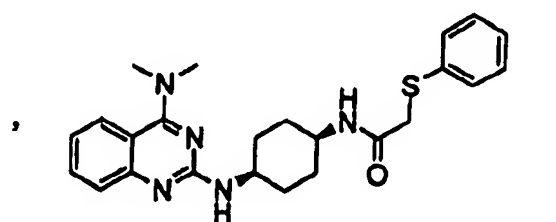
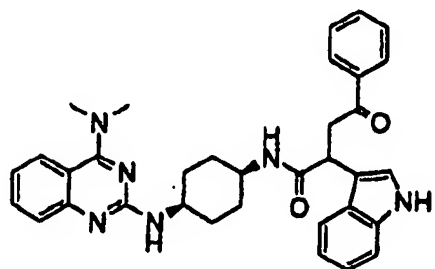
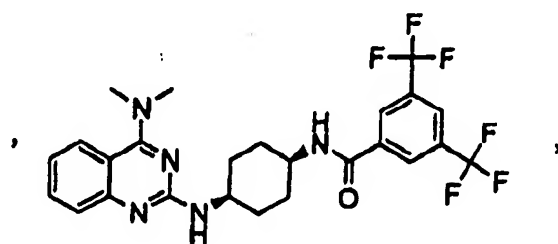
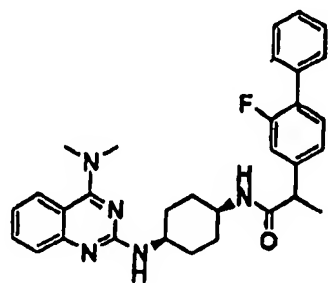


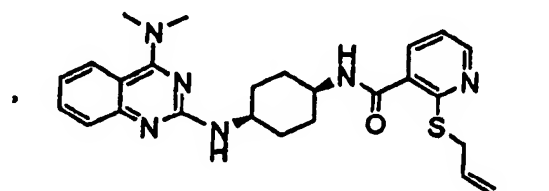
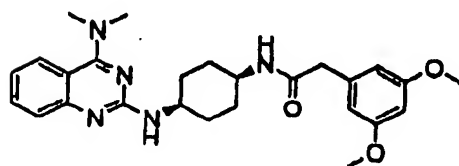
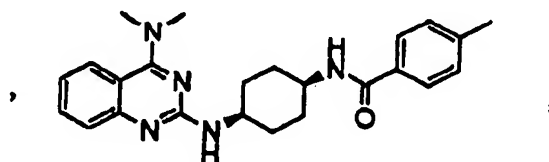
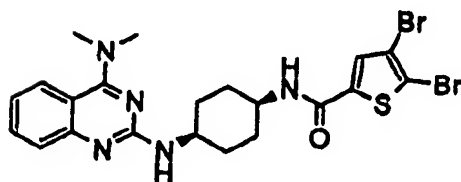
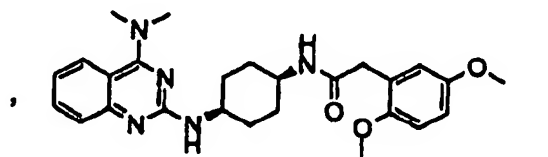
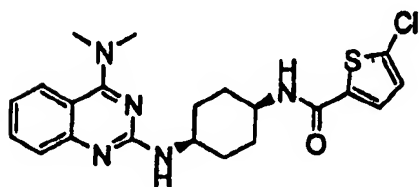
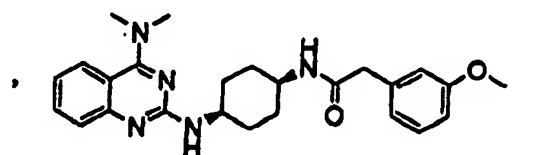
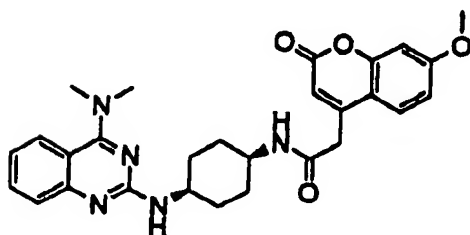
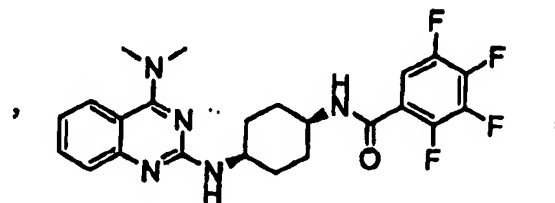
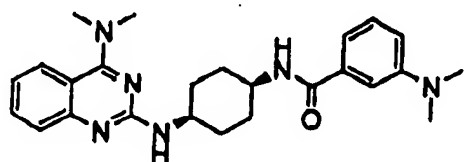
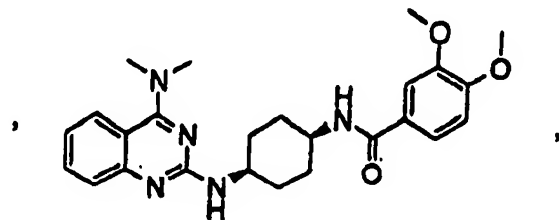
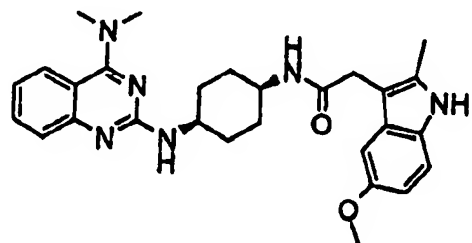


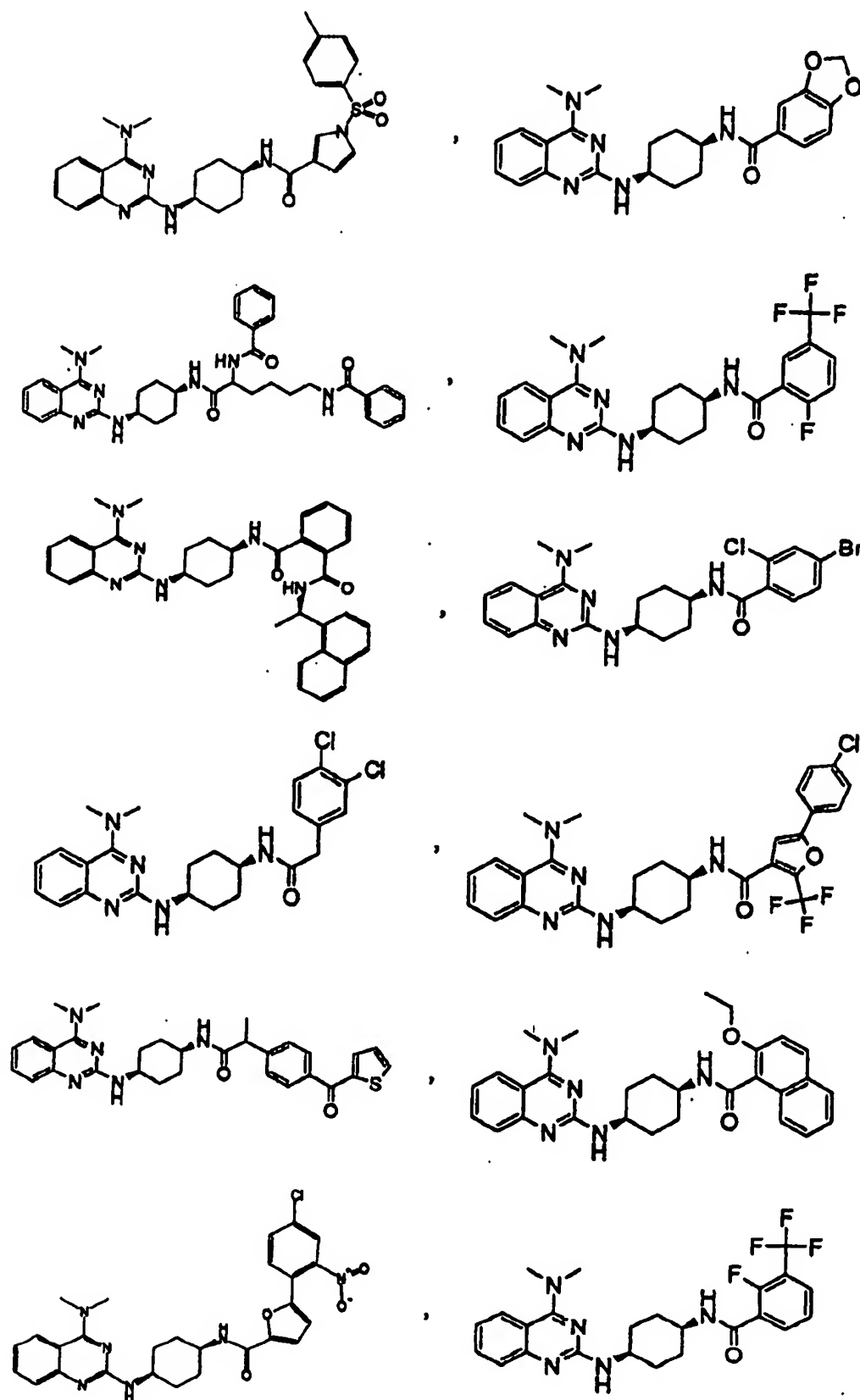




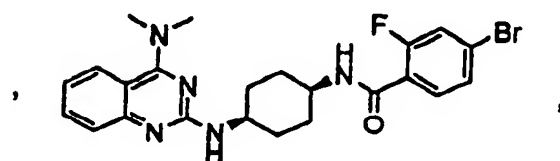
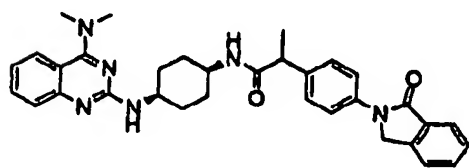
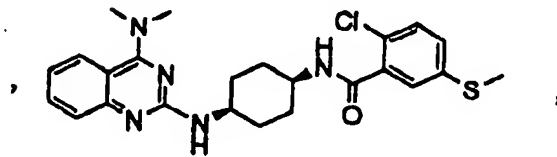
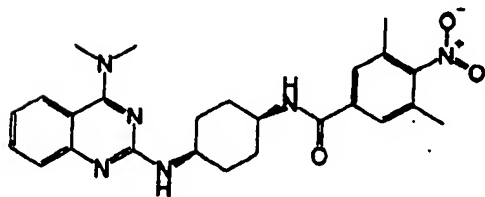
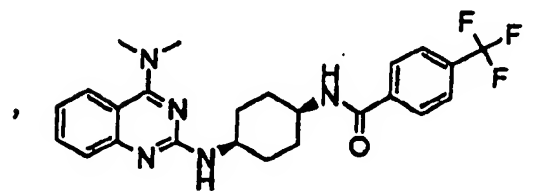
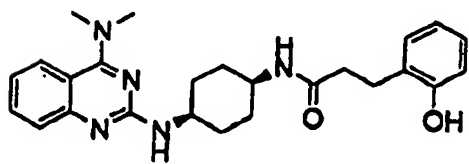
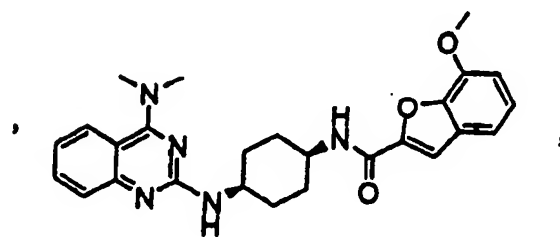
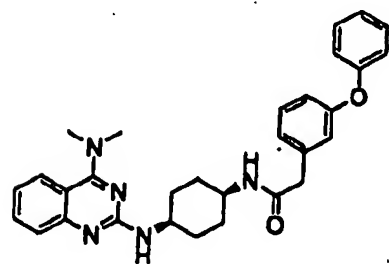
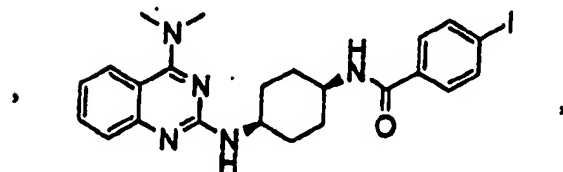
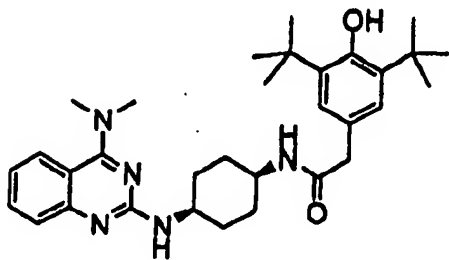
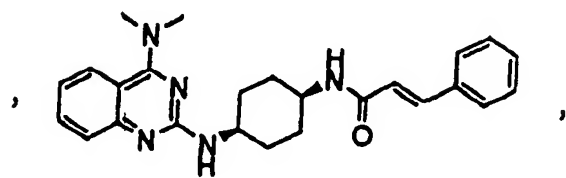
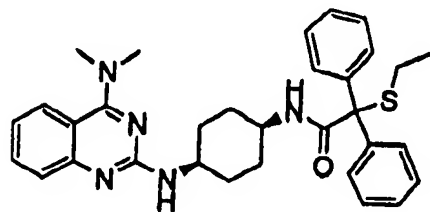


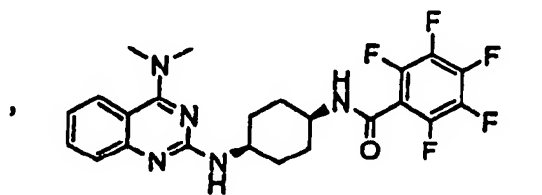
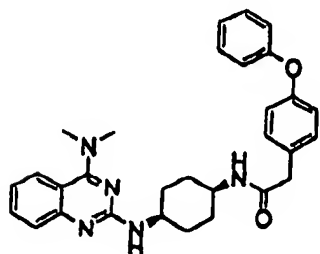
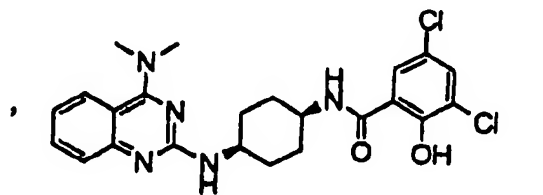
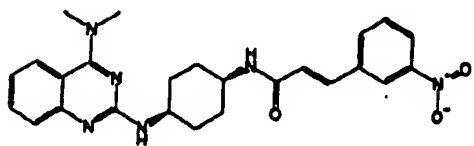
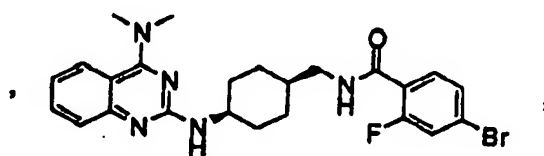
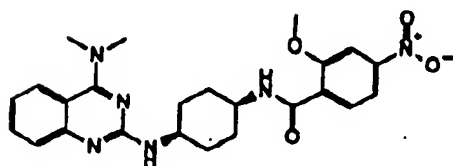
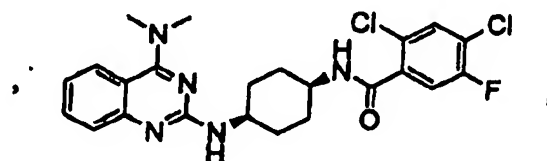
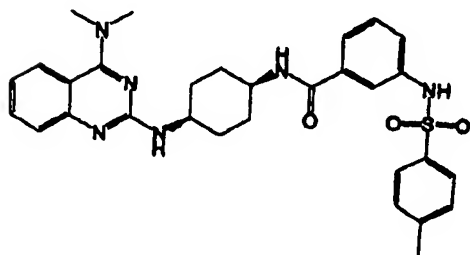
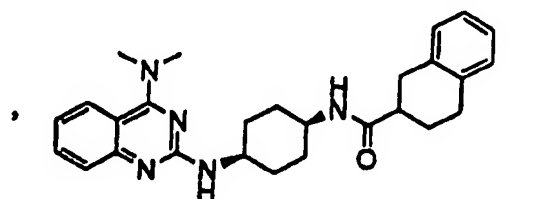
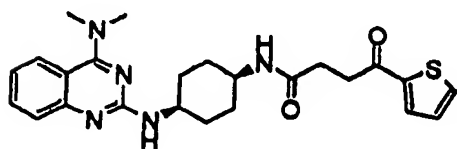
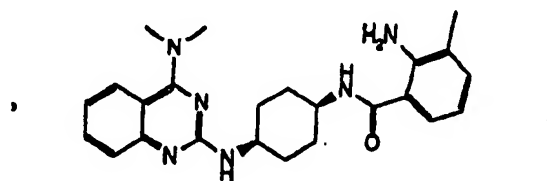
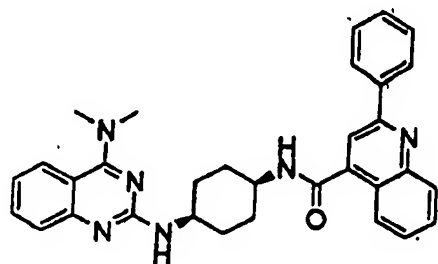


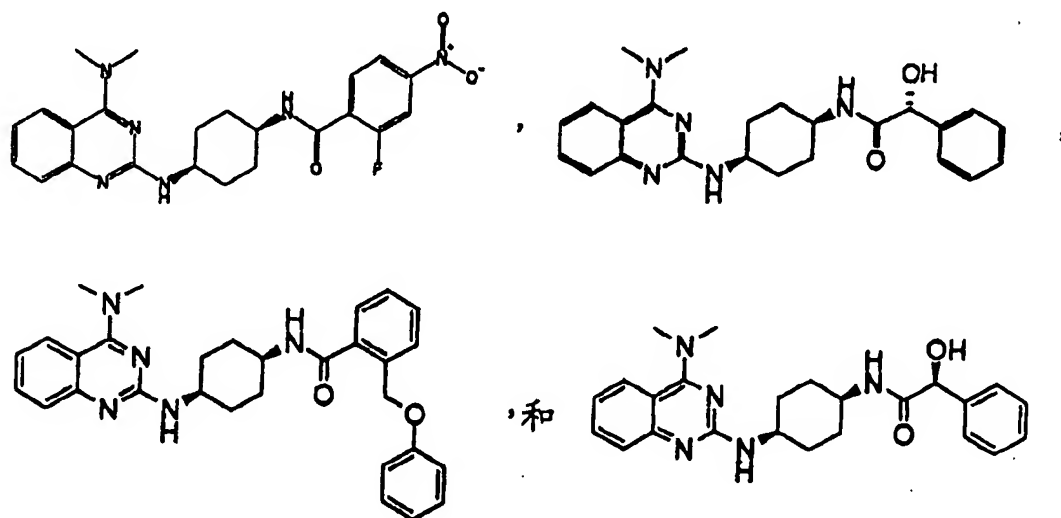












本发明的其它更优选化合物为这样的式 I 化合物, 其中:

Q 为式 II 的基团;

R<sub>1</sub> 为

- 5 (i) C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基: C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基、碳环芳基和杂环基;
- (ii) C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基;
- (iii) 碳环芳基;
- (iv) 或杂环基;

10 R<sub>2</sub> 为甲基氨基或二甲基氨基;

L 选自式 XX-XXII 的基团;

Y 为 -C(O)-;

其中碳环芳基为苯基、萘基、蒽基或联苯基;

- 15 杂环基为 1,3-二氧代-异吲哚基、1H-吲哚基、1-氧代-3H-异苯并呋喃基、2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英基、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂庚因基、4-氧代-3,4-二氢-2,3-二氮杂萘基、9,10,10-三氧代-噻吨基、9H-咕吨基、苯并咪唑基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基、苯并[2,1,3]噻二唑基、苯并[b]噻吩基、呋喃基、咪唑基、异噻唑基、吗啉代、噻茂烷基、哌啶基、吡啶基、喹啉基、噻吩基、噻啉基或苯并噻唑

本发明进一步的其它更优选化合物为这样的式 I 化合物, 其中:

Q 为式 II 的基团;

R<sub>1</sub> 为

- 5 (i) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基: 环戊基; 碳环芳基; 杂环基;

(ii) 碳环芳基;

(iii) 或杂环基;

R<sub>2</sub> 为甲基氨基或二甲基氨基;

- 10 L 选自式 XX-XXII 的基团;

Y 为 -C(O)-;

其中碳环芳基为苯基、萘基、蒽基或联苯基;

杂环基为 9H-咕吨基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基、苯并[2,1,3]噁二唑基、苯并[b]噻吩基、噻吩基、1H-吡啶基、喹啉基、喹啉基  
15 或苯并噻唑基;

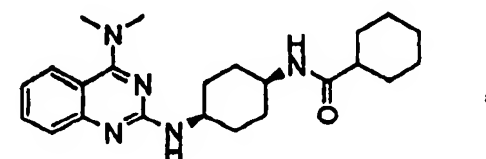
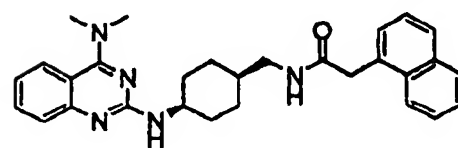
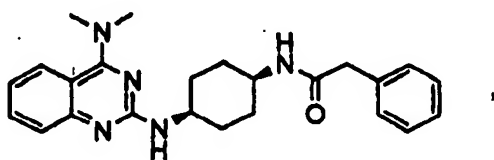
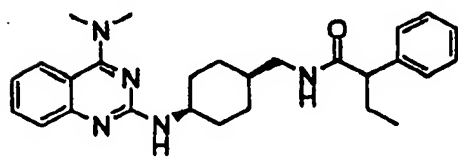
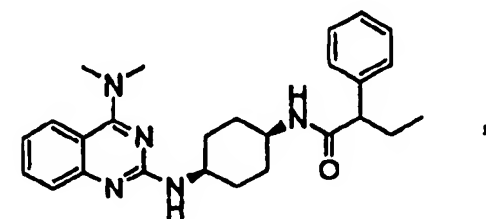
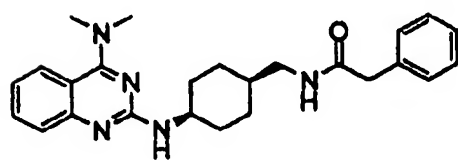
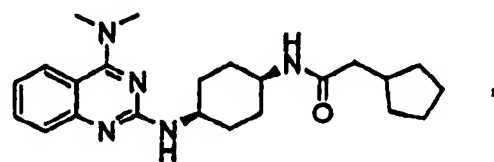
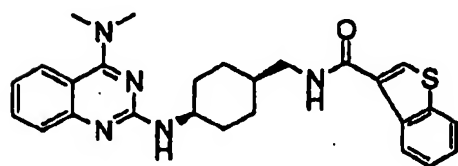
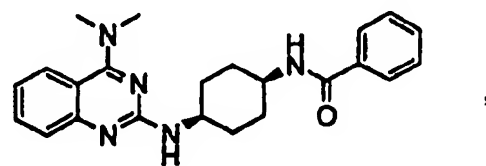
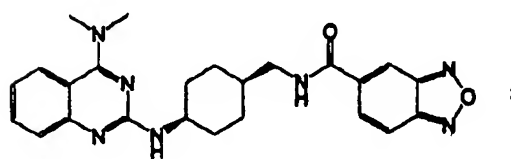
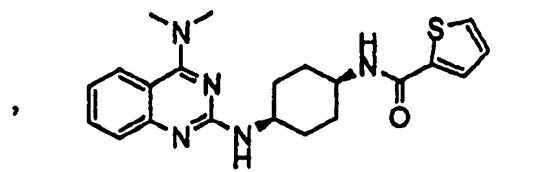
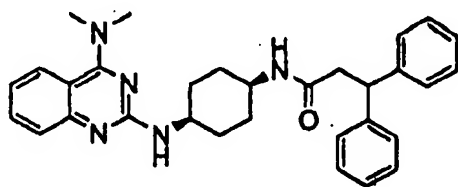
卤素为氟、氯、溴或碘。

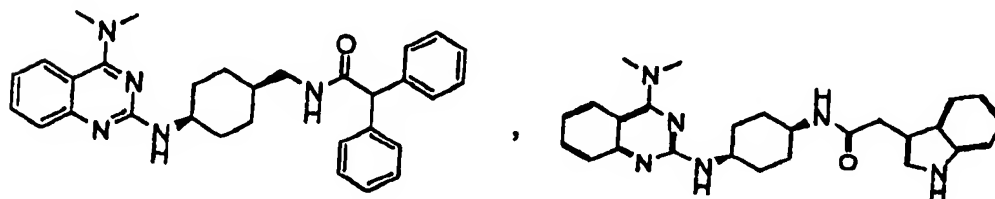
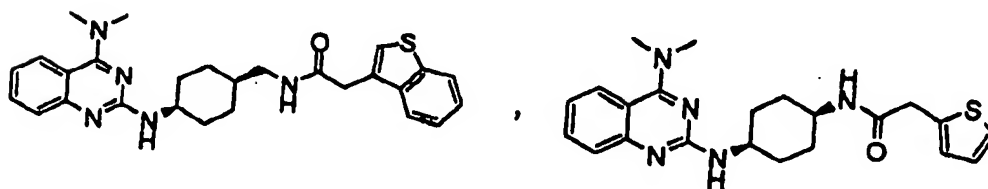
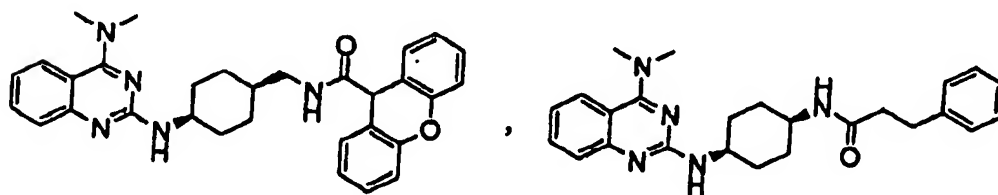
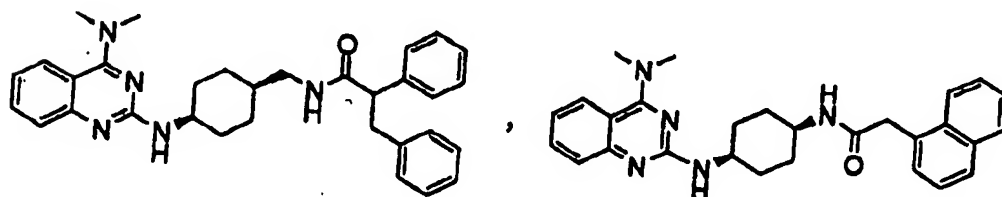
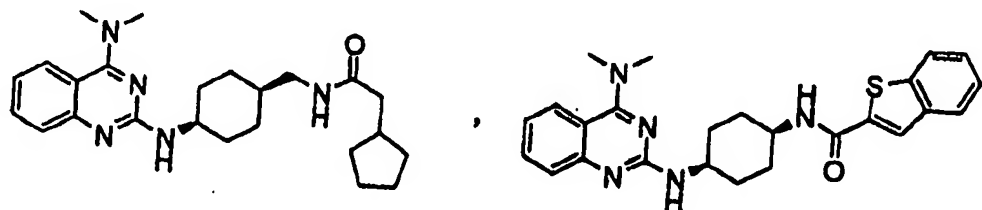
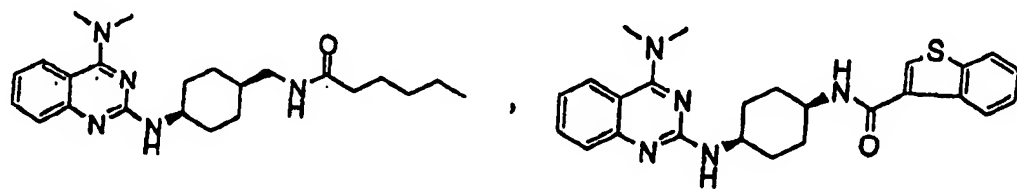
20

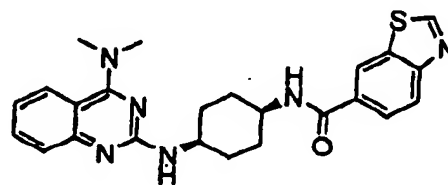
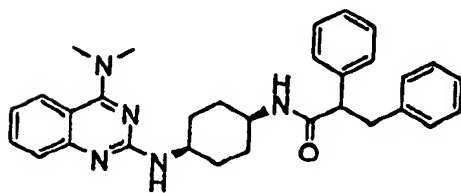
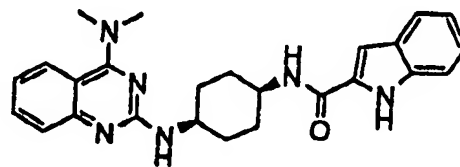
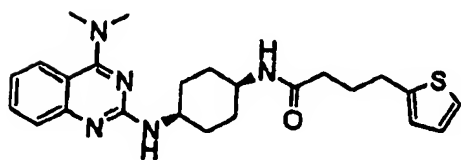
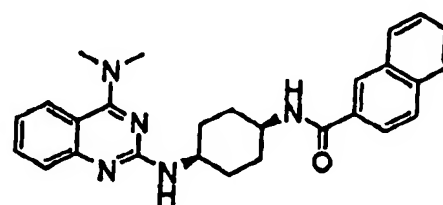
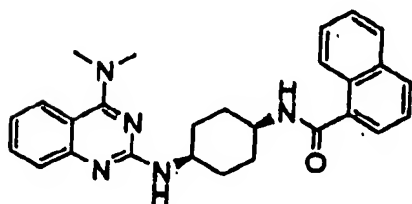
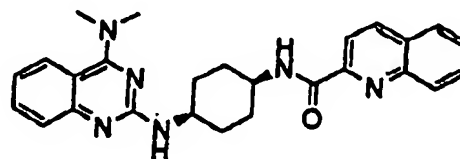
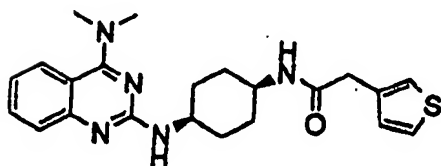
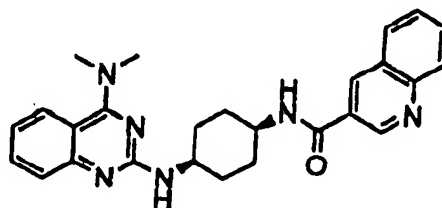
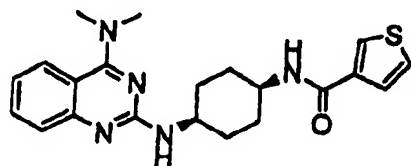
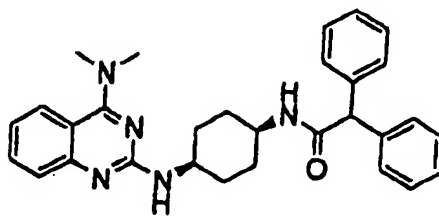
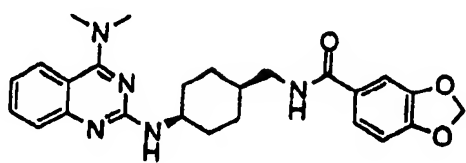
25

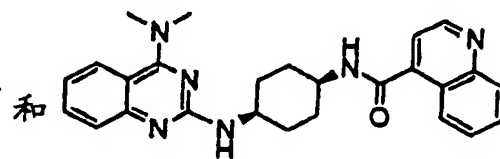
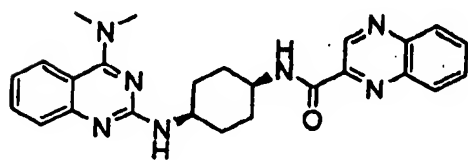
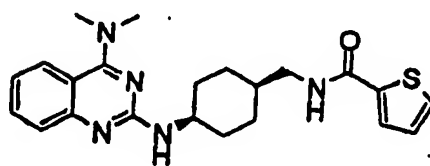
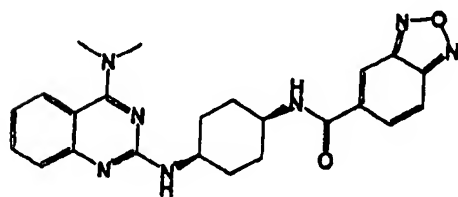
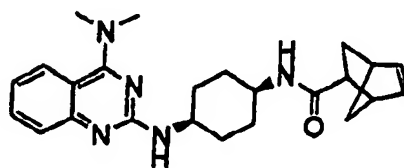
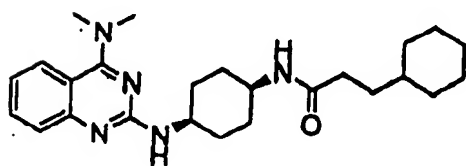
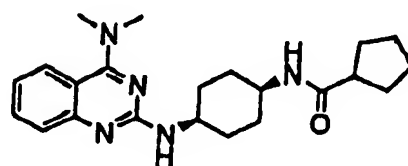
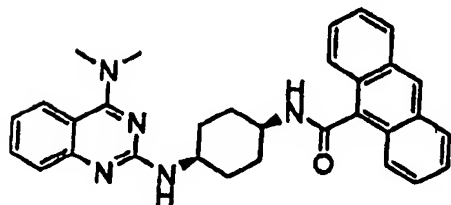
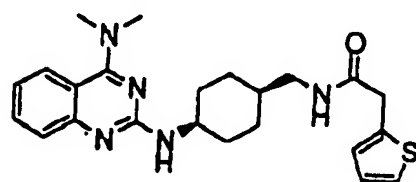
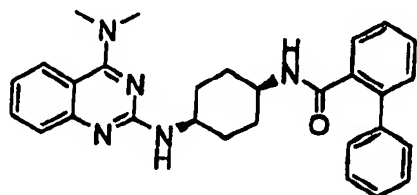
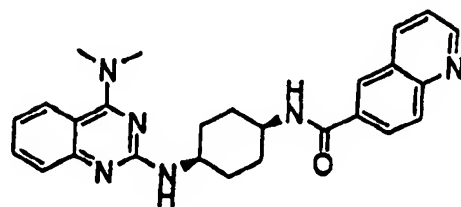
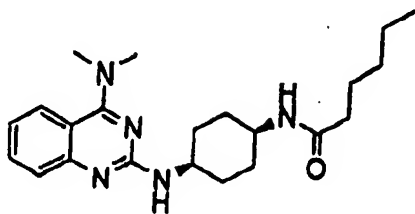
30

特别优选以下的化合物或其可能的盐:









和



本发明的优选化合物为这样的式 I 化合物, 其中:

Q 为式 II 的基团;

R<sub>1</sub> 为

(i) C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基:

卤素; 羟基; 氧代; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基:

碳环芳基; 杂环基; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基取代的杂环基;

碳环芳氧基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳氧基:

卤素; 硝基; 碳环芳基; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基取代的碳环芳基;

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基: 单-或二-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基氨基、碳环芳基取代的单-或二-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基氨基和卤化碳环芳基取代的单-或二-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基氨基;

单-或二-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基氨基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的单-或二-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基氨基: 氰基、碳环芳基和杂环基; 单-或二-碳环芳基氨基; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基取代的单-或二-碳环芳基氨基; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基羰基氨基; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基羰基氨基; 碳环芳基磺酰基氨基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基磺酰基氨基: 硝基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基和单-或二-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基氨基; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷硫基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷硫基:

单-或二-碳环芳基氨基; 卤化单-或二-碳环芳基氨基; 碳环芳基; 被一个或多个独立选自卤素和 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基的取代基取代的碳环芳基;

碳环芳硫基; 被一个或多个独立选自卤素和 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基的取代基取代的碳环芳硫基; 碳环芳基磺酰基; 卤化碳环芳基磺

酰基; 杂环基硫基;  $C_3-C_6$  环烷基;  $C_1-C_3$  烷基取代的  $C_3-C_6$  环烷基; 碳环基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环基:

5 卤素;  $C_1-C_3$  烷基;  $C_2-C_3$  烯基; 碳环芳基取代的  $C_2-C_3$  烯基; 被  $C_1-C_3$  烷基亚硫酰基取代的碳环芳基取代的  $C_2-C_3$  烯基;

碳环芳基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基:

10 卤素; 羟基; 硝基;  $C_1-C_4$  烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1-C_4$  烷基:

卤素; 羟基; 碳环芳基; 单-或二-碳环芳基氨基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的单-或二-碳环芳基氨基: 卤素、硝基、 $C_1-C_3$  烷基、 $C_1-C_3$  烷氧基和卤化  $C_1-C_3$  烷氧基;

15  $C_1-C_3$  烷氧基; 被一个或多个独立选自卤素和碳环芳基的取代基取代的  $C_1-C_3$  烷氧基; 碳环芳氧基;  $C_1-C_3$  烷氧基羰基; 单-或二- $C_1-C_3$  烷基氨基;  $C_1-C_3$  烷硫基; 卤化  $C_1-C_3$  烷硫基;  $C_1-C_3$  烷基磺酰基;  $C_3-C_6$  环烷基; 碳环芳基; 杂环基;

20 杂环基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基:

$C_1-C_3$  烷基;  $C_1-C_3$  烷氧基; 碳环芳基取代的  $C_1-C_3$  烷氧基; 碳环芳基; 卤化碳环芳基;

25 (ii)  $C_2-C_8$  烯基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_2-C_8$  烯基:

卤素;  $C_1-C_3$  烷氧基; 碳环芳基取代的  $C_1-C_3$  烷氧基; 碳环芳基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基: 卤素、羟基、 $C_1-C_3$  烷氧基和卤化  $C_1-C_3$  烷氧基; 杂环基; 硝

基取代的杂环基;

(iii)  $C_2-C_4$  炔基; 碳环芳基取代的  $C_2-C_4$  炔基;

(iv)  $C_3-C_6$  环烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_3-C_6$  环烷基:

5  $C_1-C_3$  烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1-C_3$  烷基: 羟基、氧代和碳环芳基; 单-或二- $C_1-C_3$  烷基氨基; 碳环芳基取代的单-或二- $C_1-C_3$  烷基氨基; 碳环芳基;

(v)  $C_3-C_6$  环烯基;  $C_1-C_3$  烷基取代的  $C_3-C_6$  环烯基;

(vi) 碳环基; 被一个或多个独立选自羟基和硝基的取代基取代的  
10 碳环基;

(vii) 碳环芳基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基:

卤素; 羟基; 氰基; 硝基;  $C_1-C_9$  烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1-C_9$  烷基:

15 卤素; 羟基; 氧代;  $C_1-C_3$  烷氧基; 碳环芳氧基; 单-或二- $C_1-C_3$  烷基氨基-N-氧基; 单-或二- $C_1-C_3$  烷基氨基; 碳环芳基取代的单-或二- $C_1-C_3$  烷基氨基; 单-或二-碳环芳基氨基;  $C_1-C_3$  烷氧基取代的单-或二-碳环芳基氨基; 碳环芳基; 卤化碳环芳基; 杂环基;  $C_1-C_3$  烷基取代的杂  
20 环基;

$C_2-C_3$  烯基; 碳环芳基取代的  $C_2-C_3$  烯基;  $C_1-C_9$  烷氧基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1-C_9$  烷氧基:

羟基; 卤素; 羧基; 单-或二- $C_1-C_3$  烷基氨基; 碳环芳基; 卤化碳环芳基; 杂环基; 被一个或多个独立选自以下的  
25 取代基取代的杂环基:

杂环基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基: 卤素、 $C_1-C_3$  烷基和卤化  $C_1-C_3$  烷基;

$C_2-C_3$  烯基氧基;  $C_1-C_3$  烷基羧基; 碳环芳氧基; 被一个或

- 多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳氧基：卤素、 $C_1-C_4$  烷基、卤化  $C_1-C_4$  烷基和  $C_1-C_3$  烷氧基；杂环基氧基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基氧基：卤素、 $C_1-C_3$  烷基和卤化  $C_1-C_3$  烷基；(碳环芳基) $S(O)_2O$ ；羧基； $C_1-C_3$  烷氧基羰基；单-或二- $C_1-C_3$  烷基氨基羰基；碳环芳基取代的单-或二- $C_1-C_3$  烷基氨基羰基；氨基；单-或二- $C_1-C_4$  烷基氨基；氰基取代的单-或二- $C_1-C_4$  烷基氨基；单-或二-碳环芳基氨基； $C_1-C_3$  烷基羰基氨基；碳环芳基磺酰基氨基； $C_1-C_3$  烷基取代的碳环芳基磺酰基氨基；(碳环芳基) $NHC(O)NH$ ； $C_1-C_3$  烷氧基取代的(碳环芳基) $NHC(O)NH$ ；卤化  $C_1-C_3$  烷氧基取代的(碳环芳基) $NHC(O)NH$ ； $C_1-C_3$  烷硫基；卤化  $C_1-C_3$  烷硫基；碳环芳硫基；卤化碳环芳硫基； $C_1-C_3$  烷基取代的碳环芳硫基；杂环基硫基； $C_1-C_3$  烷基磺酰基；单-或二- $C_1-C_3$  烷基氨基磺酰基；碳环芳基；被一个或多个独立选自  $C_1-C_7$  烷基和卤化  $C_1-C_7$  烷基的取代基取代的碳环芳基；杂环基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基： $C_1-C_3$  烷基、碳环芳基和卤化碳环芳基；
- (viii) 杂环基；或被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基：
- 卤素；羟基；氰基；硝基； $C_1-C_4$  烷基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1-C_4$  烷基：
- 卤素；羟基；氧代； $C_1-C_3$  烷基羰氧基； $C_1-C_3$  烷氧基羰基； $C_1-C_3$  烷硫基；碳环芳基取代的  $C_1-C_3$  烷硫基；卤化碳环芳基取代的  $C_1-C_3$  烷硫基；碳环芳基；被一个或多个独立选自卤素和硝基的取代基取代的碳环芳基；杂环基；
- $C_1-C_3$  烷氧基；碳环芳基取代的  $C_1-C_3$  烷氧基；碳环芳氧基； $C_1-C_3$  烷基取代的碳环芳氧基；单-或二- $C_1-C_3$  烷基氨基； $C_1-$

5  $C_4$  烷基羰基氨基;  $C_1$ - $C_3$  烷硫基; 碳环芳硫基; 卤化碳环芳硫基;  $C_1$ - $C_3$  烷氧基羰基取代的碳环芳硫基; 杂环基硫基;  $C_1$ - $C_3$  烷基取代的杂环基硫基;  $C_1$ - $C_3$  烷基磺酰基; 碳环芳基磺酰基;  $C_1$ - $C_4$  烷基取代的碳环芳基磺酰基;  $C_1$ - $C_3$  烷氧基羰基; 碳环芳基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基:

10 卤素; 硝基;  $C_1$ - $C_3$  烷基; 卤化  $C_1$ - $C_3$  烷基;  $C_1$ - $C_3$  烷氧基; 卤化  $C_1$ - $C_3$  烷氧基;  
杂环基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基:  $C_1$ - $C_3$  烷基、卤化  $C_1$ - $C_3$  烷基、 $C_1$ - $C_3$  烷氧基和  $C_1$ - $C_3$  烷氧基羰基;

$R_2$  为  $-NHNH_2$ 、 $-NHNHBoc$ 、 $-N(R_{2a})(R_{2b})$ 、吗啉代、4-乙酰基-哌嗪基或 4-苯基-哌嗪基;

15 其中  $R_{2a}$  为 H 或  $C_1$ - $C_3$  烷基;  
 $R_{2b}$  为  $C_1$ - $C_4$  烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基:

20 羟基;  $C_1$ - $C_3$  烷氧基; 氨基;  $-NHBoc$ ;  $C_3$ - $C_6$  环烷基; 碳环芳基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基: 卤素、 $C_1$ - $C_3$  烷基、 $C_1$ - $C_3$  烷氧基和  $-SO_2NH_2$ ; 杂环基;  
 $C_3$ - $C_6$  环烷基; 碳环芳基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基: 卤素、 $C_1$ - $C_3$  烷基和  $C_1$ - $C_3$  烷氧基;  
或式 IV 的基团;

25 其中 Boc 为氨基甲酸叔丁酯;  $R_3$  为  $C_1$ - $C_3$  烷基或被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷基: 碳环芳基、卤化碳环芳基和  $C_1$ - $C_3$  烷氧基取代的碳环芳基;

L 选自式 V-XIX 的基团;

其中  $R_4$  为 H 或  $C_1$ - $C_3$  烷基;

$R_5$  为 H、 $C_1$ - $C_3$  烷基或取代的碳环芳基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷基;

Y 为  $-(CH_2)_m$ , m 为 0 或 1;

其中碳环芳基为苯基、萘基、联苯基或菲基;

碳环基为 9H-芴基、9-氧代-芴基、茕基、蒽醌基、茚满基或茚基;

- 5 杂环基为 1,2,3-噻二唑基、1,2,3-三唑基、1,2-二氢-3-氧代-吡唑基、1,3,4-噻二唑基、1,3-二氧代-异吲哚基、1,3-二氧戊环基、1H-吲哚基、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶基、1H-吡咯基、2,2',5',2"-三联噻吩基、2,2'-联噻吩基、2,3-二氢-1-氧代-异吲哚基、2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英基、2,3-二氢-苯并呋喃基、2,4-二氢-3-氧代-吡唑基、2H-苯并吡喃基、
- 10 2-氧代-吡咯烷基、3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪基、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂庚因基、4H-苯并[1,3]二噁英基、4H-苯并吡喃基、4-氧代-1,5,6,7-四氢-吲哚基、4-氧代-苯并吡喃基、9H-咔唑基、9H-咕吨基、氮杂环丁烷基、苯并咪唑基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基、苯并[b]噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、呋喃基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、
- 15 咪唑基、异噻唑基、吗啉代、(2-或 3-)吗啉基、噁茂烷基、哌嗪基、哌啶基、吡唑并[5,1-b]噻唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、喹啉基、喹喔啉基、噻唑烷基、噻唑基、噻吩基或硫杂茂烷基;

卤素为氟、氯、溴或碘。

- 20 本发明的其它优选化合物为这样的式 I 化合物, 其中:

Q 为式 II 的基团;

$R_1$  为

(i) 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_{10}$  烷基:

- 25 甲氧基; 碳环芳基取代的甲氧基; 碳环芳氧基; 卤化碳环芳氧基; 氟基取代的单  $C_1$ - $C_2$  烷基氨基; 碳环芳基取代的单-或二- $C_1$ - $C_2$  烷基氨基; 单碳环芳基氨基; 甲基取代的单碳环芳基氨基; 甲基取代的碳环芳基磺酰基氨基; 碳环芳基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基:

卤素; 硝基;  $C_1$ - $C_4$  烷基; 碳环芳基取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基;  
羟基取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基;  $C_1$ - $C_2$  烷氧基; 卤化  $C_1$ - $C_2$  烷氧基;

碳环芳基取代的杂环基;

5 (ii) 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_2$ - $C_8$  烯基:

碳环芳基取代的甲氧基; 碳环芳基; 甲氧基取代的碳环芳基;

(iii) 碳环芳基取代的  $C_2$ - $C_4$  炔基;

(iv) 碳环芳基甲基取代的环己基;

(v) 碳环基;

10 (vi) 碳环芳基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基:

卤素; 羟基; 氰基; 氨基;  $C_1$ - $C_9$  烷基; 卤化  $C_1$ - $C_9$  烷基;  $C_1$ - $C_9$  烷氧基; 被一个或多个独立选自卤素和卤化碳环芳基的取代基取代的  $C_1$ - $C_9$  烷氧基; 丙烯氧基; 甲基氨基; 二- $C_1$ - $C_2$  烷基氨基; 氰基取代的二- $C_1$ - $C_2$  烷基氨基; 甲硫基; 卤化甲硫基;

15

(vii) 杂环基; 或被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基:

卤素;  $C_1$ - $C_4$  烷基; 羟基取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基; 碳环芳基取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基; 甲氧基;  $C_1$ - $C_2$  烷氧基羰基; 甲氧基羰基取代的碳环芳硫基; 碳环芳基; 被一个或多个独立选自卤素和卤化甲基的取代基取代的碳环芳基; 杂环基;

20

$R_2$  为甲基氨基或二甲基氨基;

L 为式 Va、VIIIa 或 IXa 的基团;

25 其中  $R_4$  和  $R_5$  独立选自 H 或  $C_1$ - $C_3$  烷基;

Y 为  $-(CH_2)_m$ , m 为 0 或 1;

其中碳环芳基为苯基、萘基、联苯基或菲基;

碳环基为 9H-芴基、茕基或蒽醌基;

- 杂环基为 1,2,3-噻二唑基、1,2,3-三唑基、1,2-二氢-3-氧代-吡唑基、1,3-二氧戊环基、1H-吡咯基、1H-吡咯基、2,2',5',2"-三联噻吩基、2,2'-联噻吩基、2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英基、3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪基、4-氧代-苯并吡喃基、9H-咔唑基、9H-咕吨基、苯并咪唑基、
- 5 苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基、苯并[b]噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、呋喃基、咪唑基、异噻唑基、噁茂烷基、吡唑并[5,1-b]噻唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、喹啉基、喹喔啉基、噻唑烷基、噻唑基、噻吩基、2H-苯并吡喃基、4H-苯并[1,3]二噁英基、氮杂环丁烷基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、(2-或 3-)吗啉基或 2,3-二氢-苯并呋喃基；
- 10 卤素为氟、氯、溴或碘。

本发明的其它更优选化合物为这样的式 I 化合物，其中：

Q 为式 II 的基团；

R<sub>1</sub> 为

- 15 (i)被一个或多个独立选自以下的取代基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> 烷基：  
 甲氧基；碳环芳基取代的甲氧基；碳环芳氧基；卤化碳环芳氧基；氟基取代的单乙基氨基；碳环芳基取代的二甲基氨基；单碳环芳基氨基；甲基取代的单碳环芳基氨基；甲基取代的碳环芳基磺酰基氨基；碳环芳基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基：
- 20 卤素；硝基；C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基；碳环芳基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基；羟基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基；甲氧基；卤化甲氧基；碳环芳基取代的杂环基；
- (ii)被一个或多个独立选自以下的取代基取代的 C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> 烯基：
- 25 碳环芳基取代的甲氧基；碳环芳基；甲氧基取代的碳环芳基；
- (iii)碳环芳基取代的丁炔基；
- (iv)碳环芳基甲基取代的环己基；
- (v)碳环基；



(vi)碳环芳基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基：

5 卤素；羟基；氰基；氨基； $C_1$ - $C_2$ 烷基；卤化甲基； $C_1$ - $C_3$ 烷氧基；被一个或多个独立选自卤素和卤化碳环芳基的取代基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷氧基；丙烯氧基；二- $C_1$ - $C_2$  烷基氨基；氰基取代的二- $C_1$ - $C_2$  烷基氨基；甲硫基；卤化甲硫基；

(vii)杂环基；或被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基：

10 卤素； $C_1$ - $C_3$ 烷基；羟基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷基；碳环芳基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷基；甲氧基；乙氧基羰基；甲氧基羰基取代的碳环芳硫基；碳环芳基；被一个或多个独立选自卤素和卤化甲基的取代基取代的碳环芳基；杂环基；

$R_2$  为甲基氨基或二甲基氨基；

L 选自式 XX-XXII 的基团；

15 Y 为  $-(CH_2)_m$ ，m 为 0 或 1；

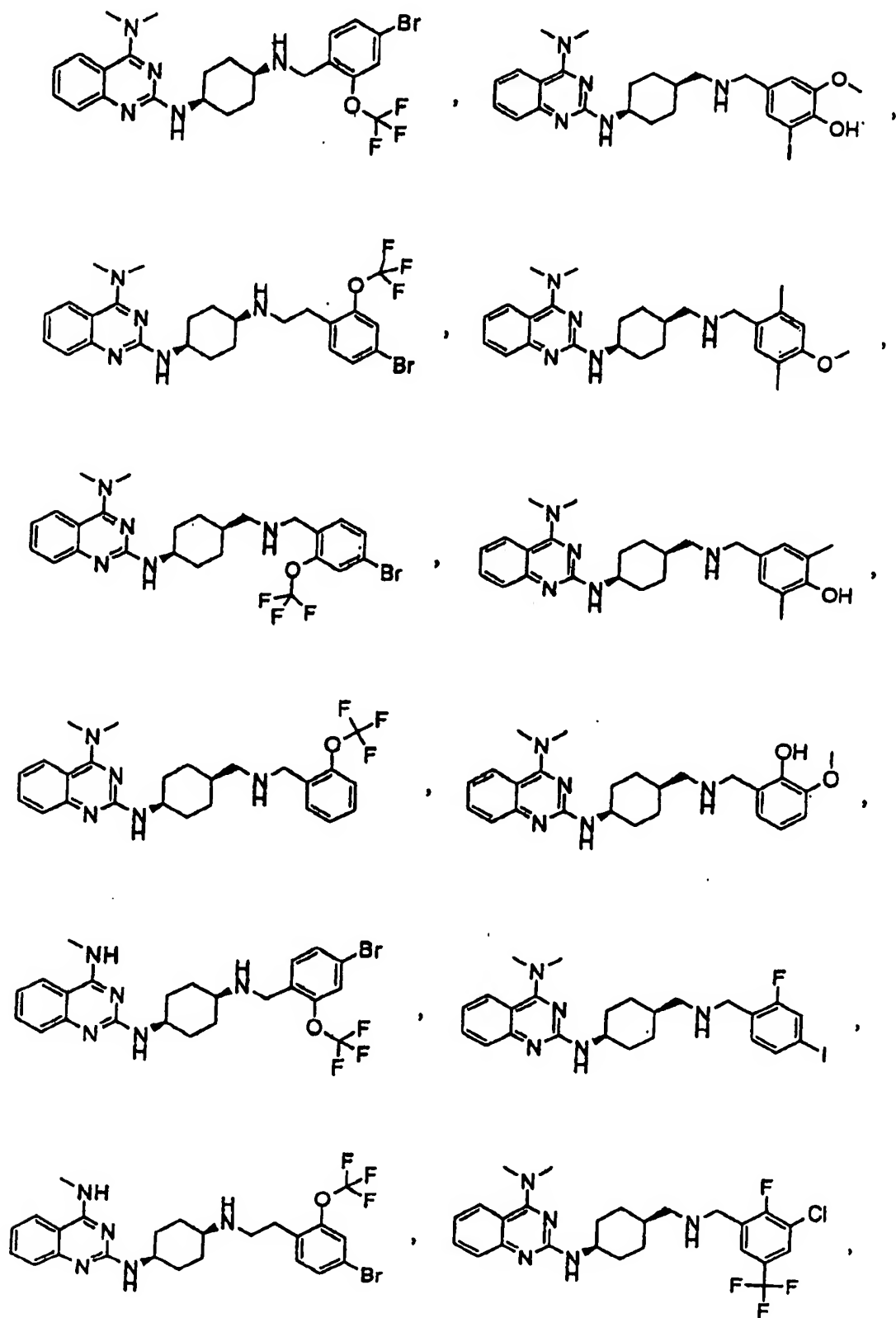
其中碳环芳基为苯基、萘基或联苯基；

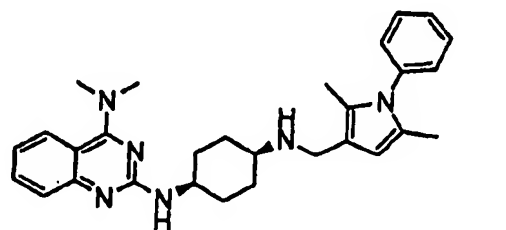
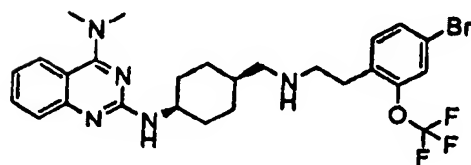
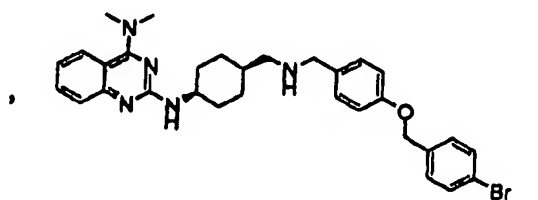
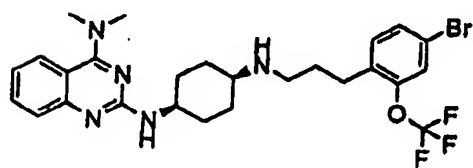
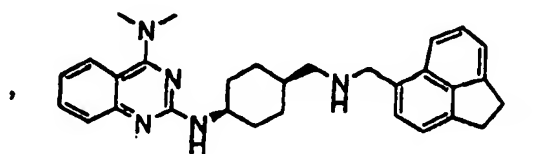
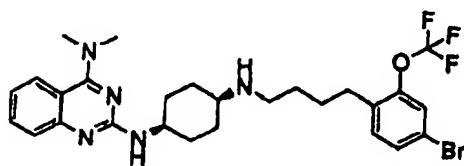
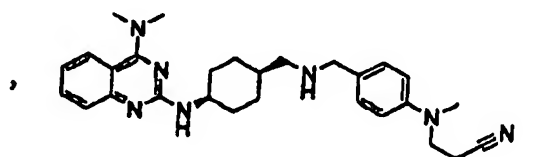
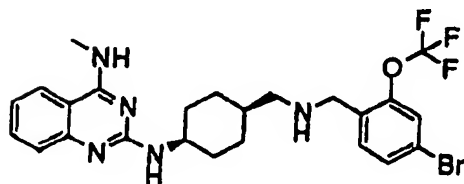
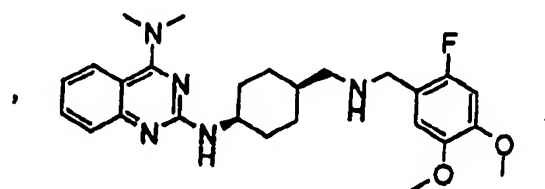
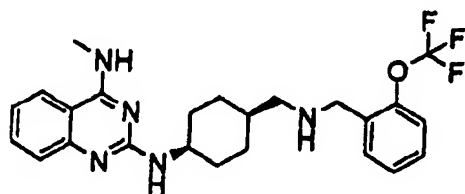
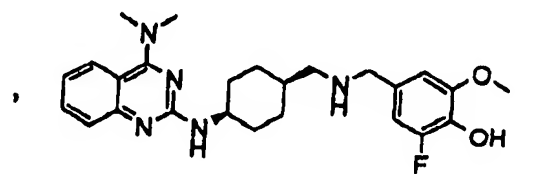
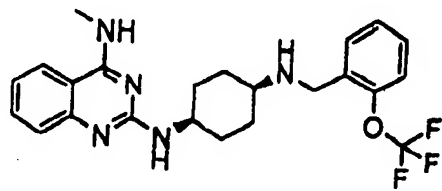
碳环基为苊基；

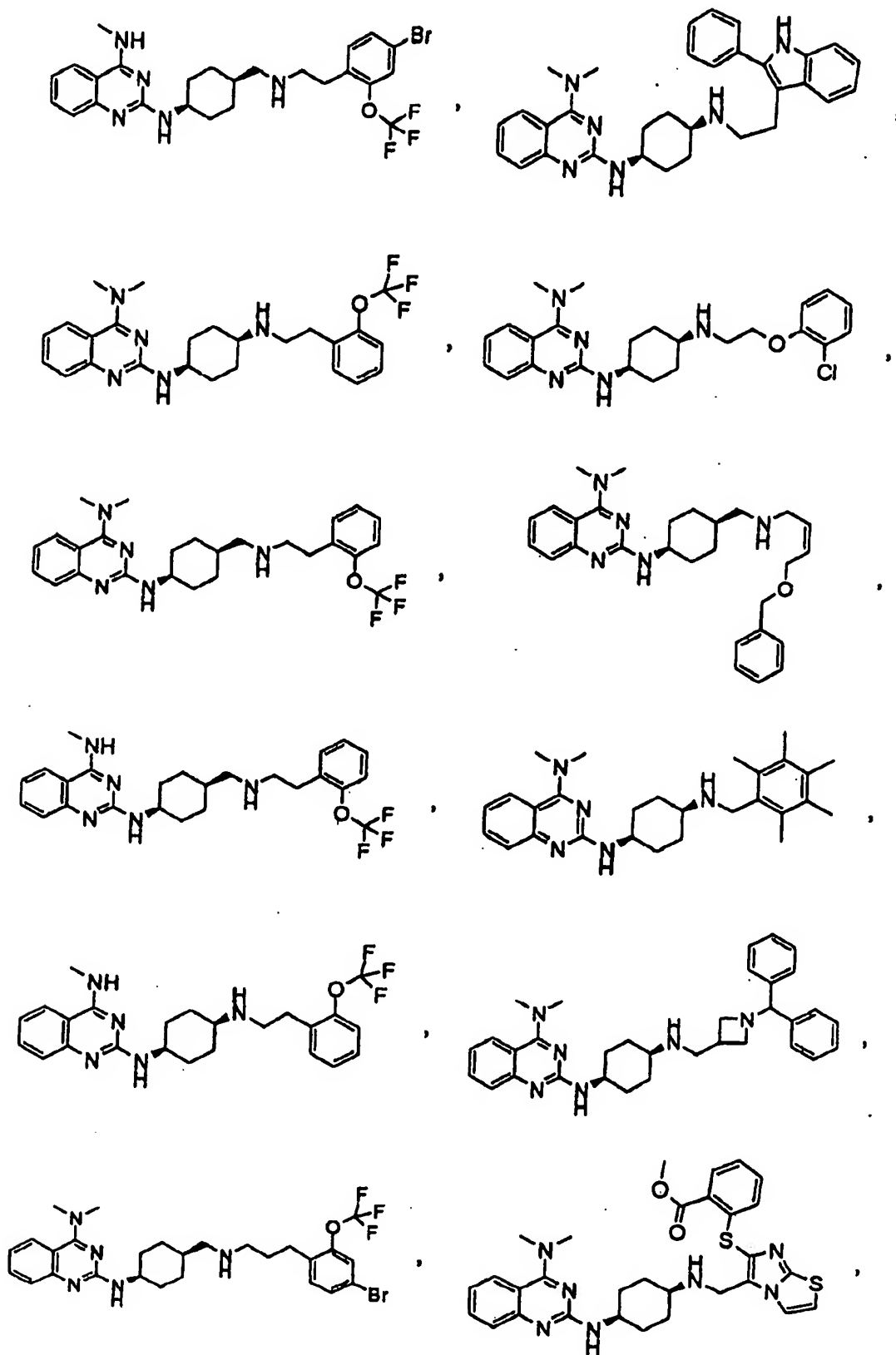
20 杂环基为 1H-吡啶基、1H-吡咯基、2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英基、9H-吡嗪基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基、呋喃基、吡唑基、噻吩基、4-氧代-苯并吡喃基、氮杂环丁烷基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、吡啶基、咪唑基、2,3-二氢-苯并呋喃基或苯并[b]噻吩基；

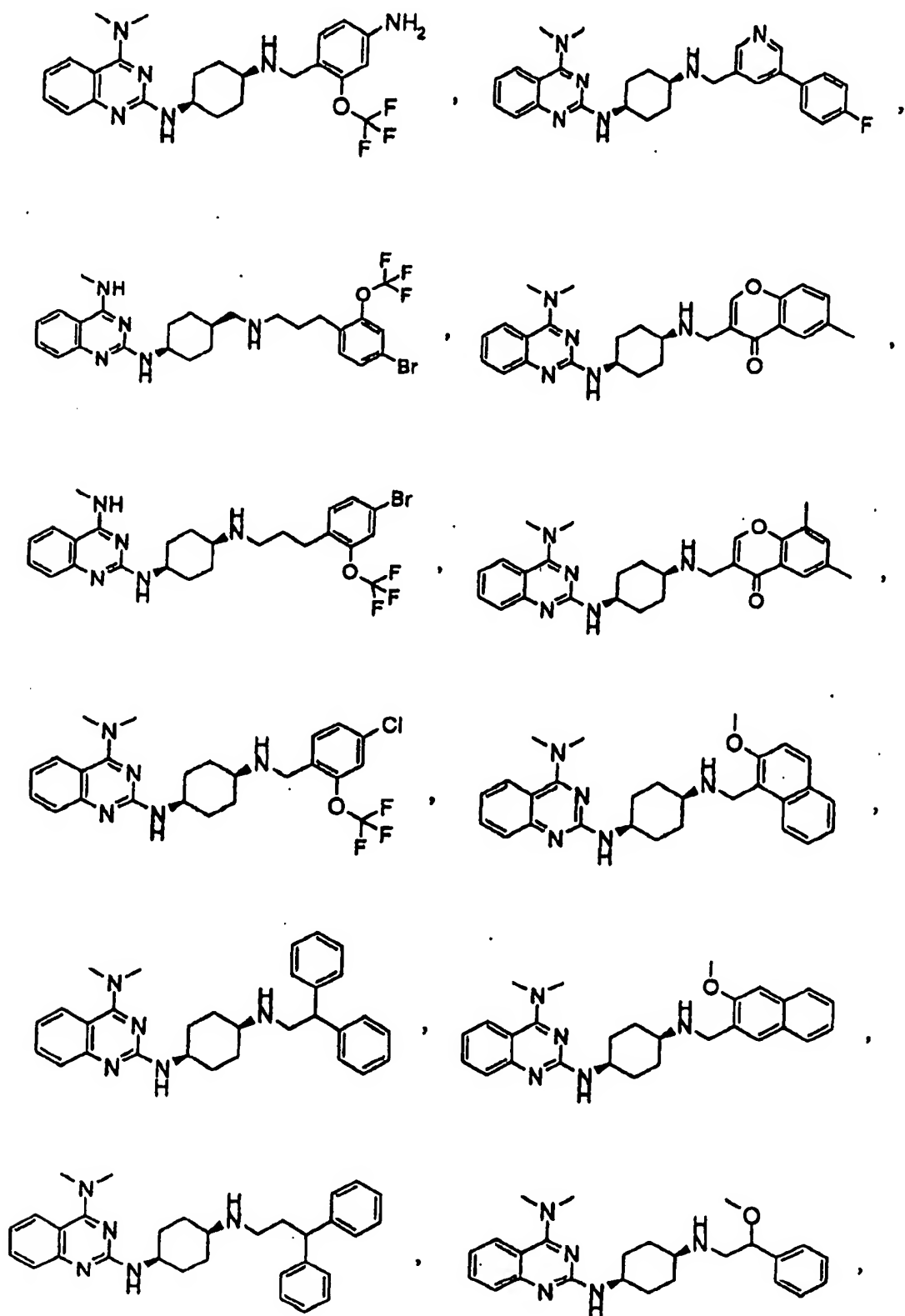
卤素为氟、氯、溴或碘。

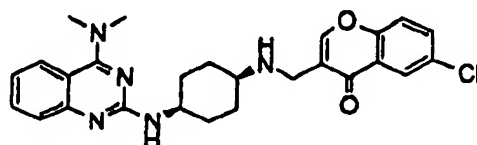
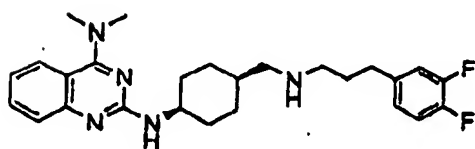
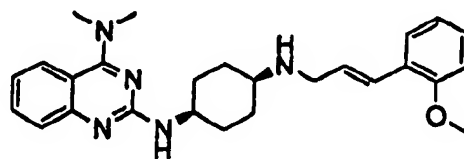
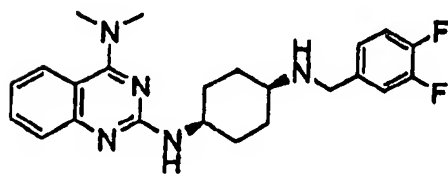
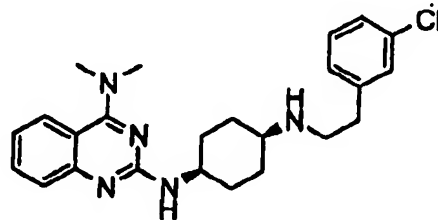
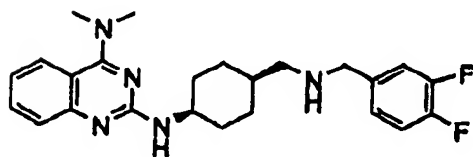
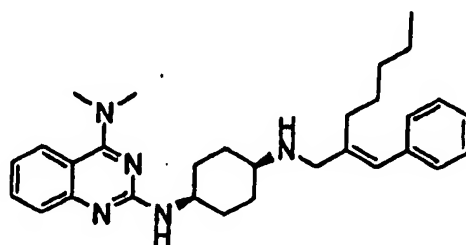
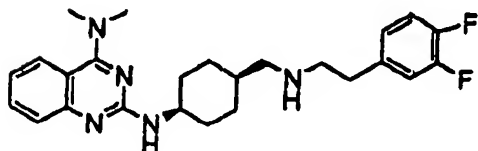
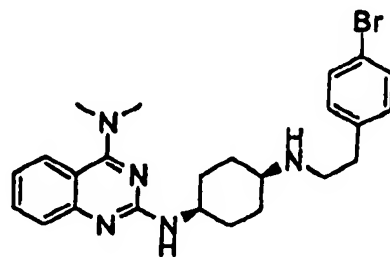
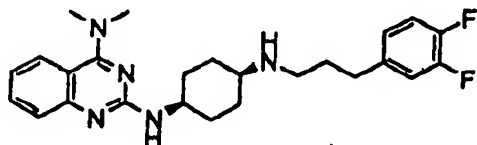
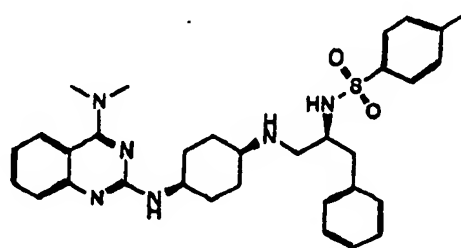
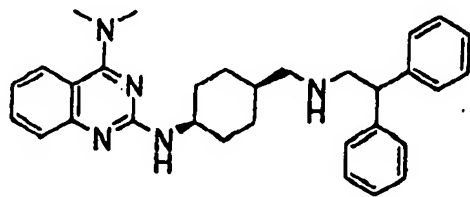
特别优选以下的化合物或其可能的盐:

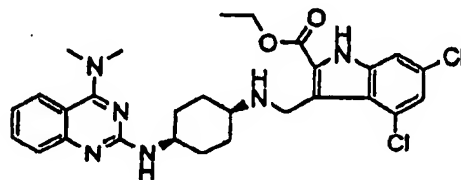
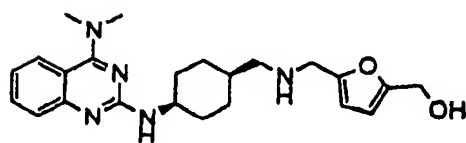
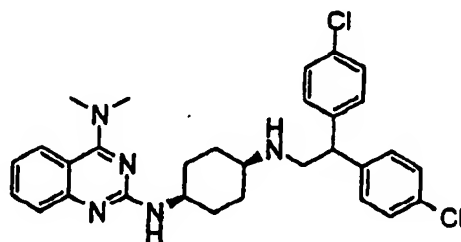
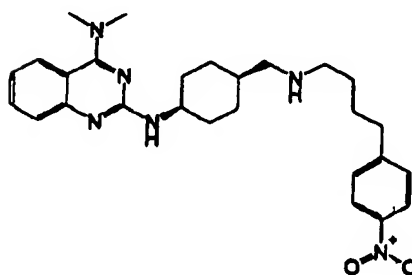
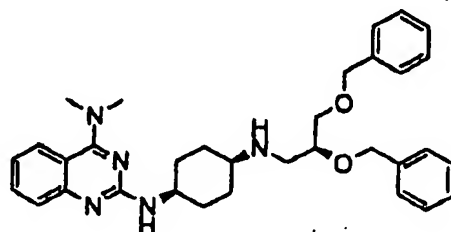
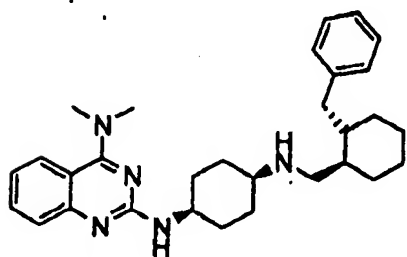
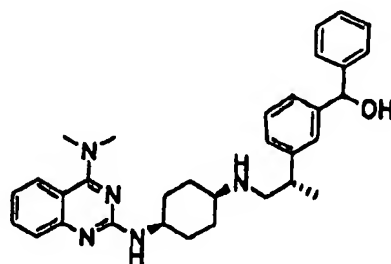
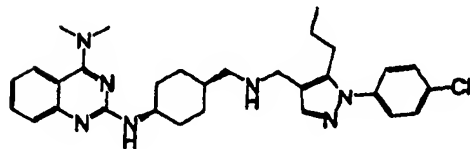
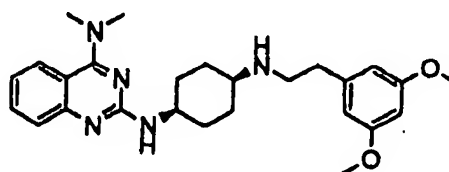
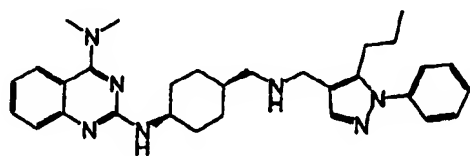
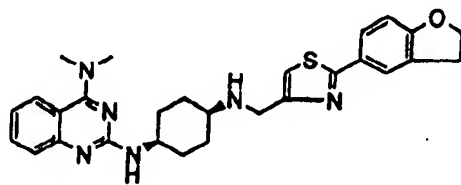
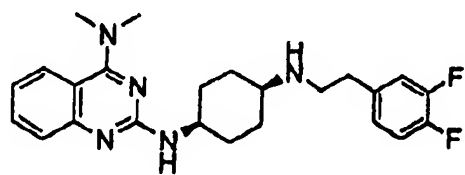


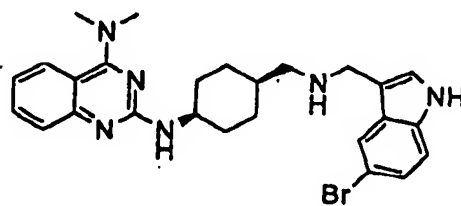
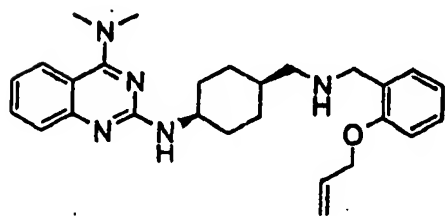
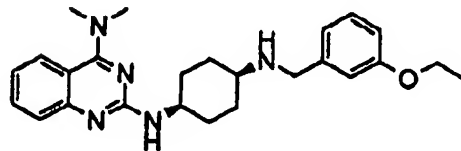
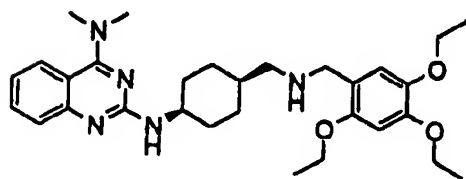
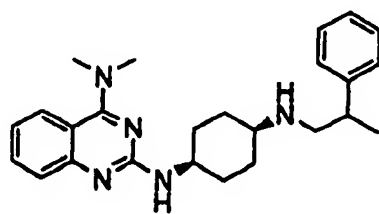
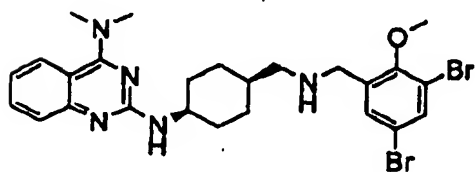
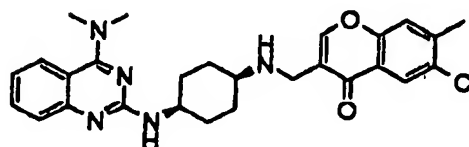
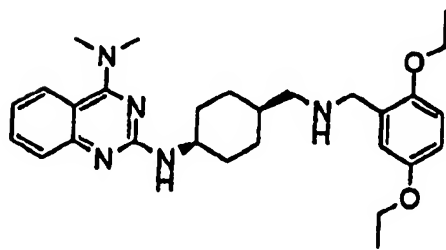
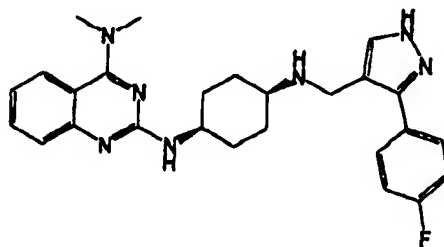
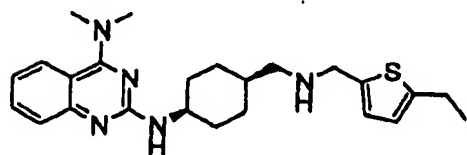
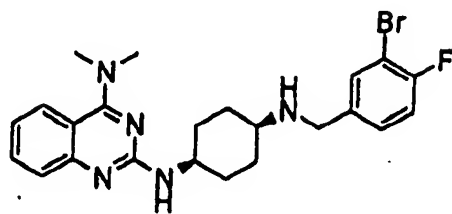
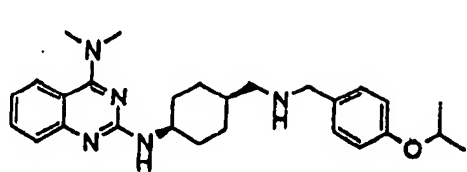




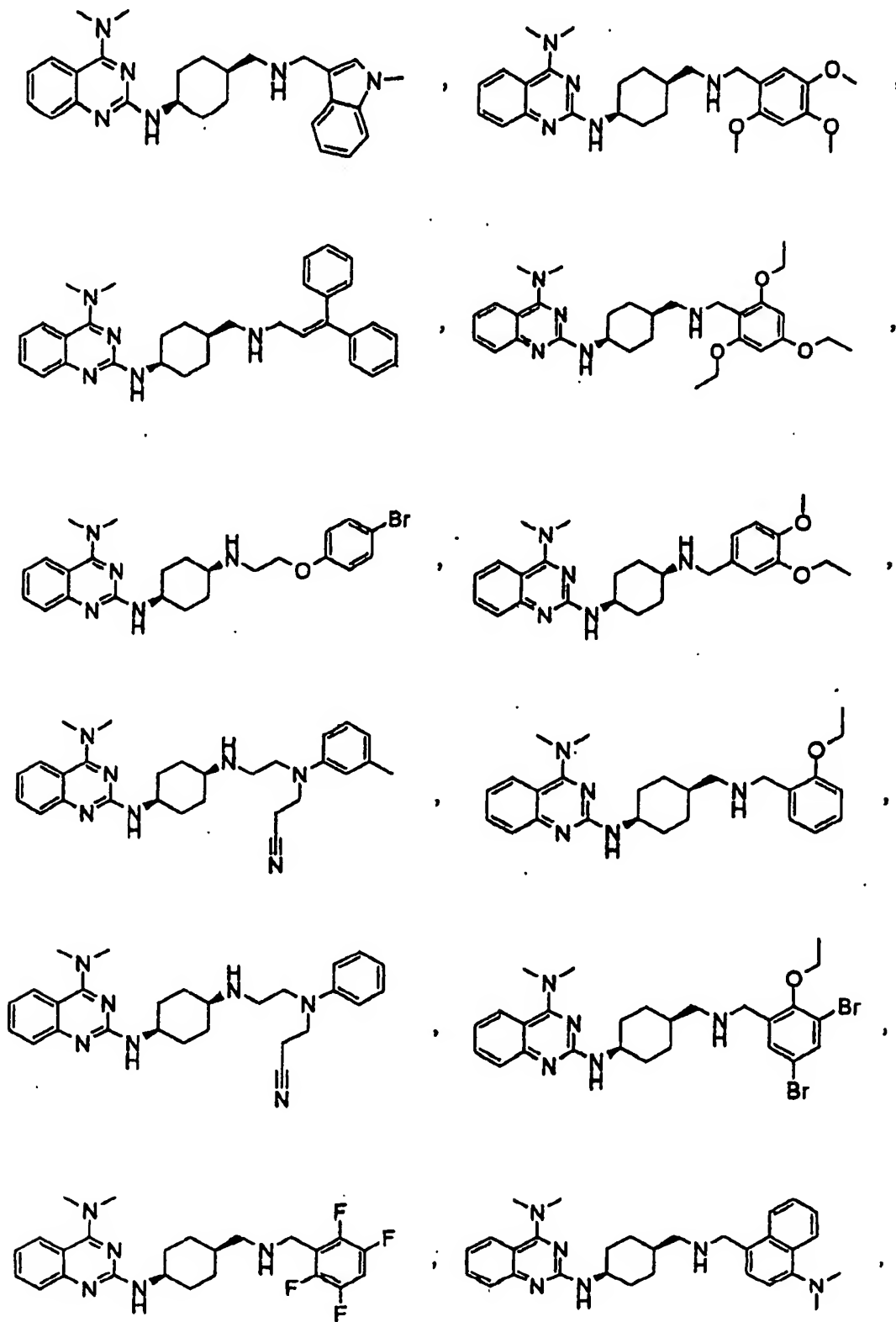


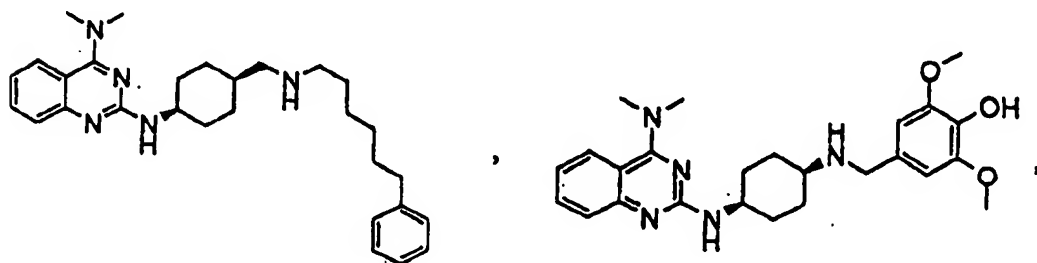
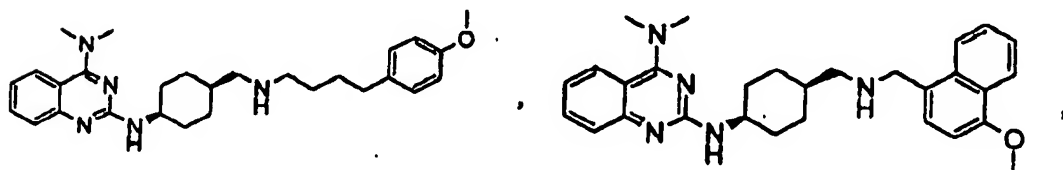
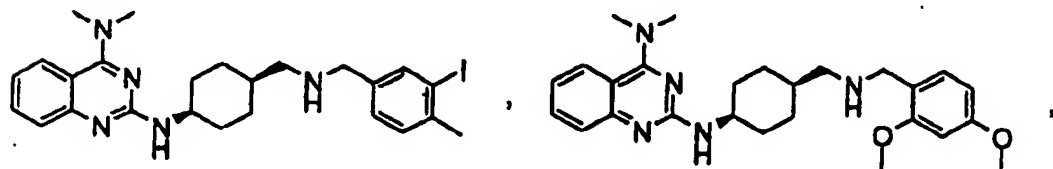
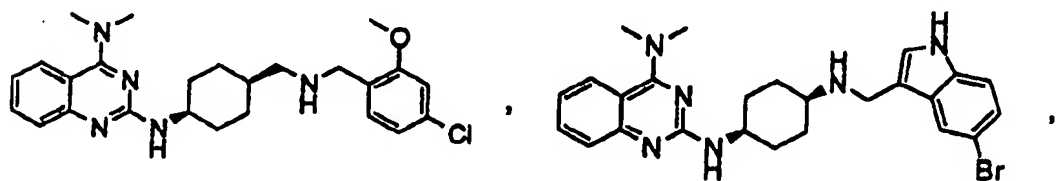
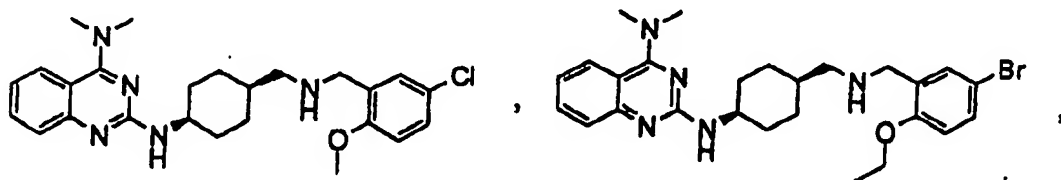
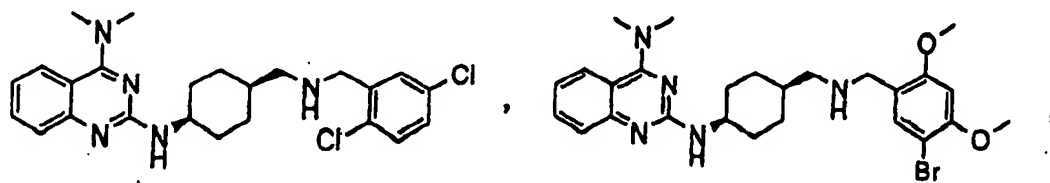


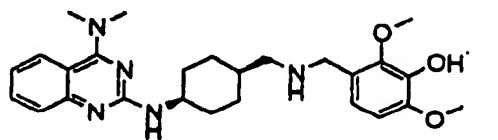
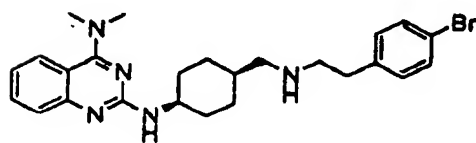
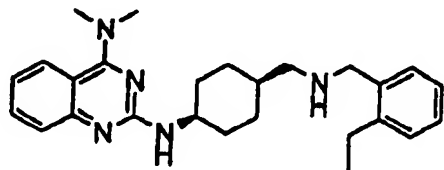
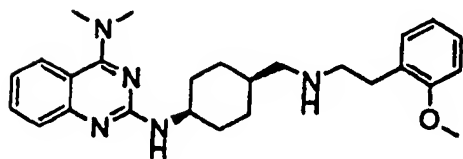
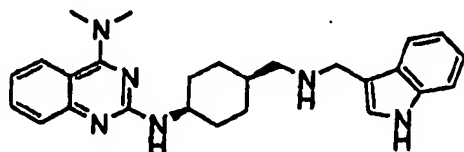
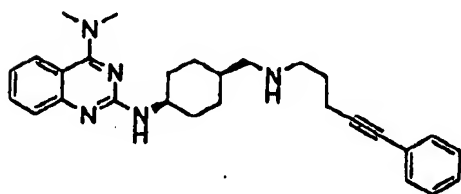
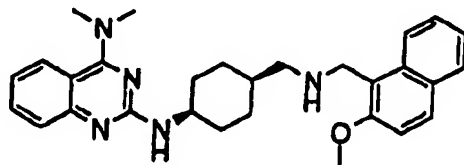
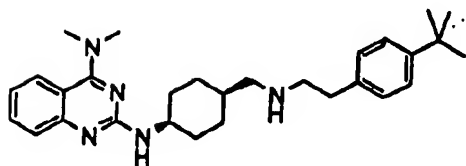
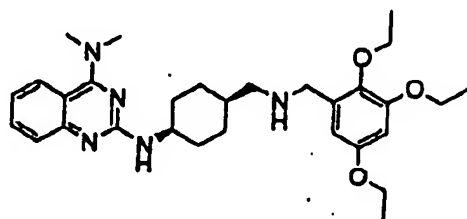
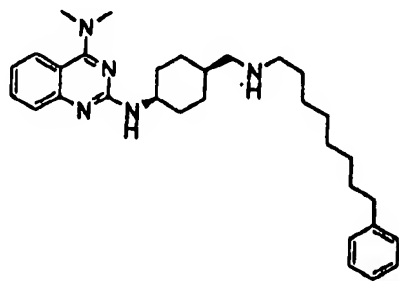
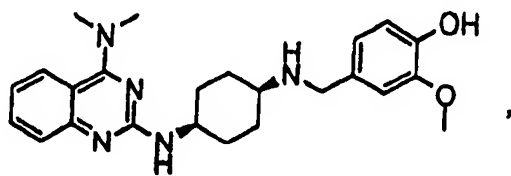
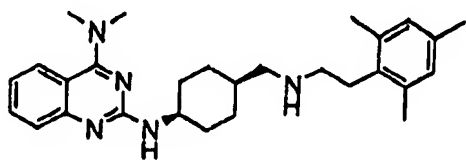


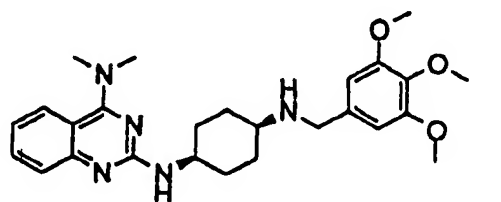
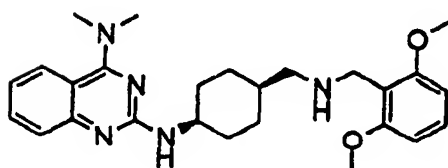
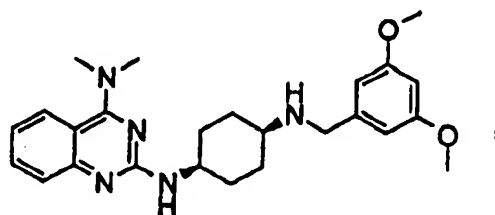
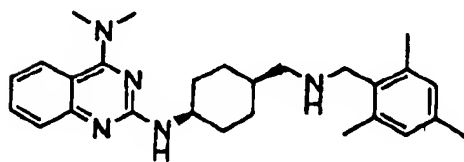
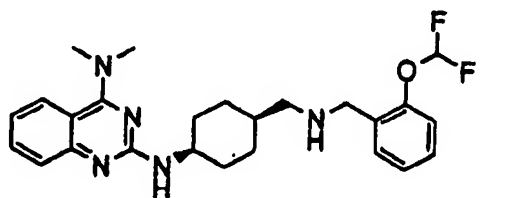
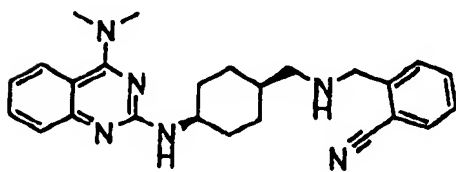
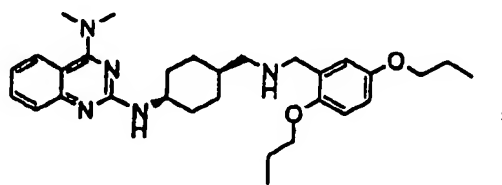
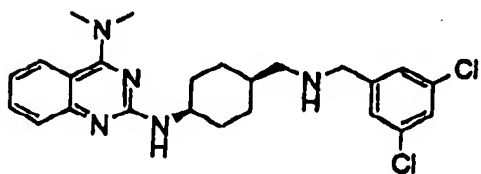
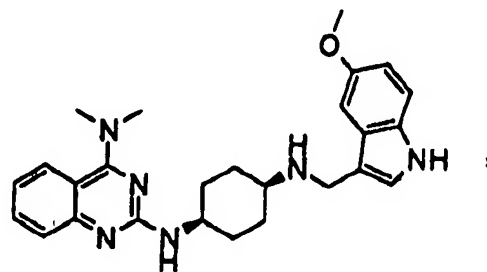
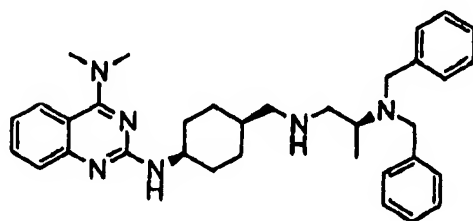
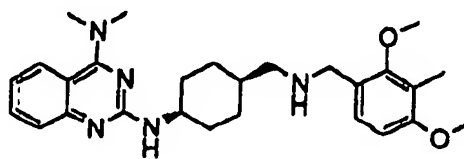
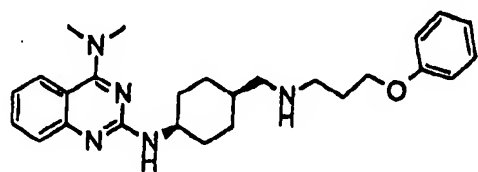


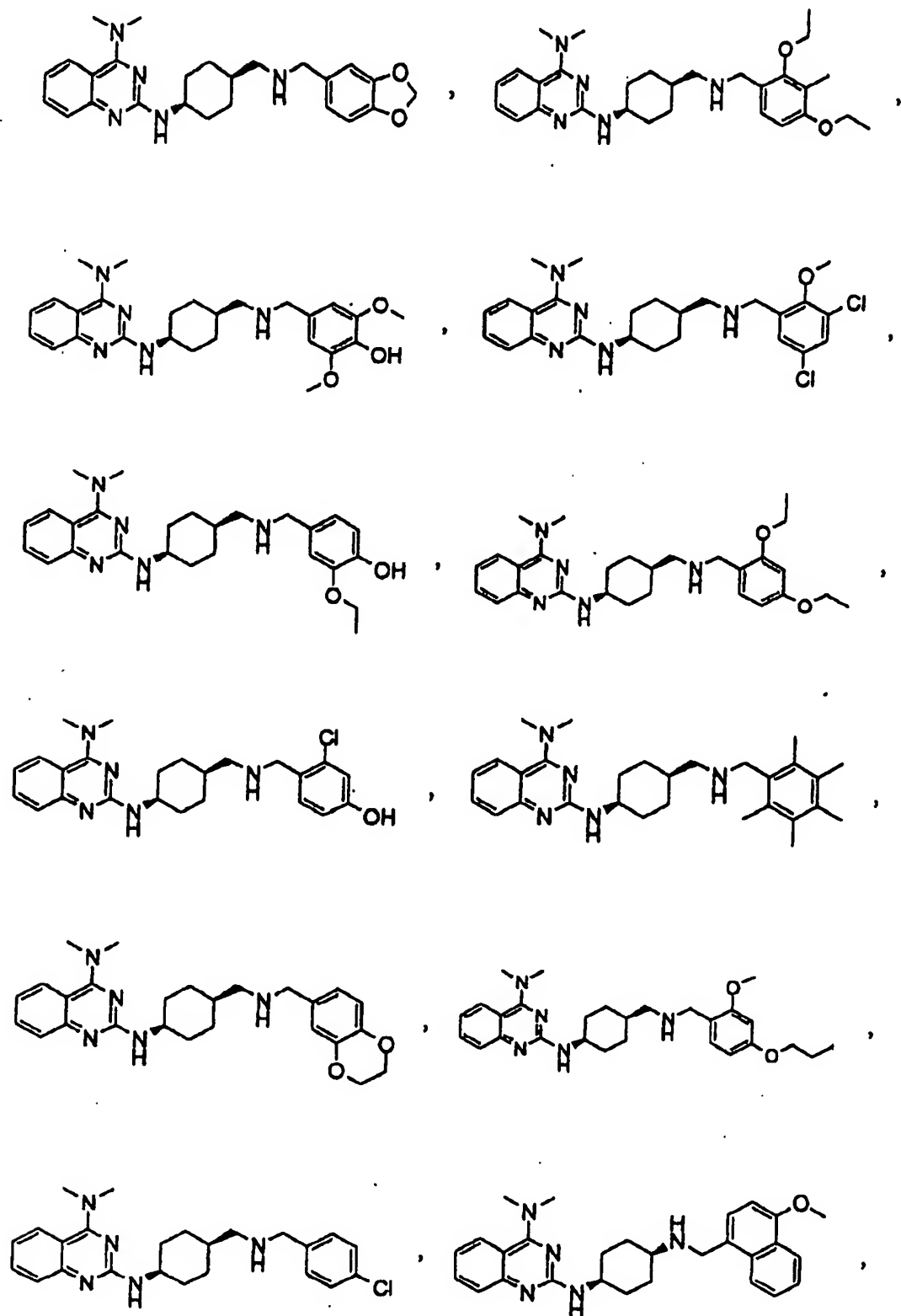


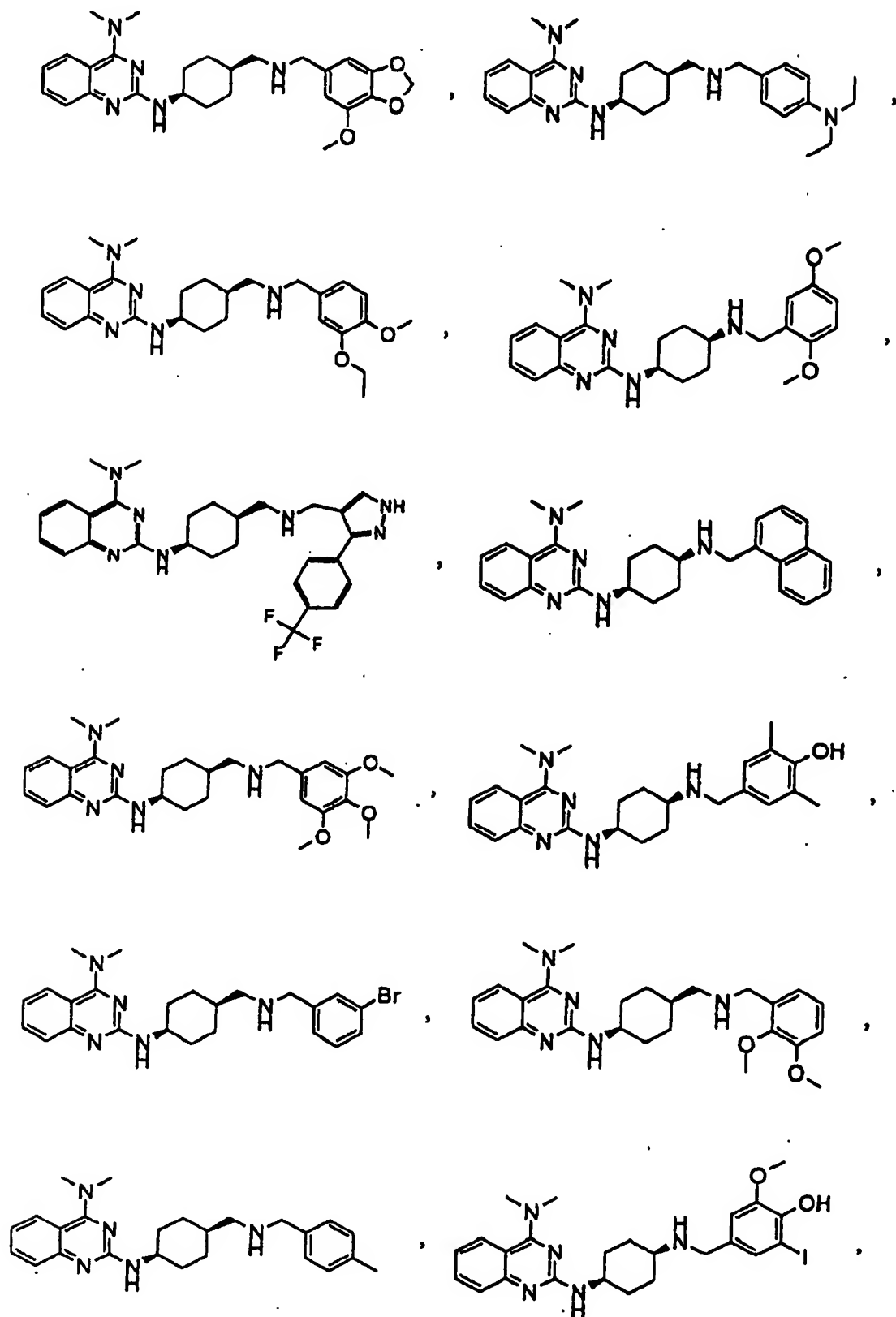


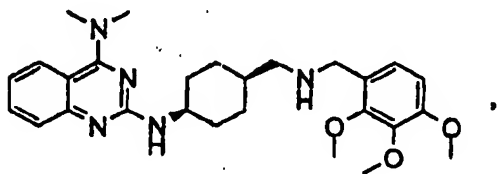
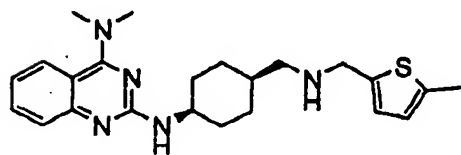
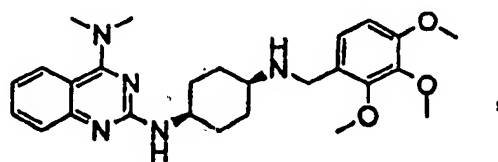
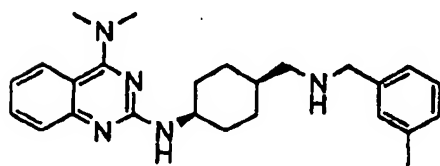
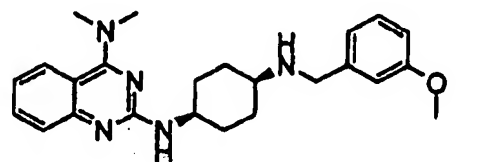
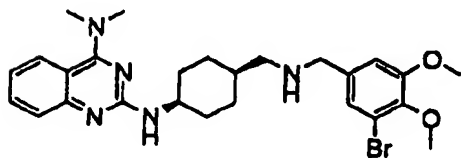
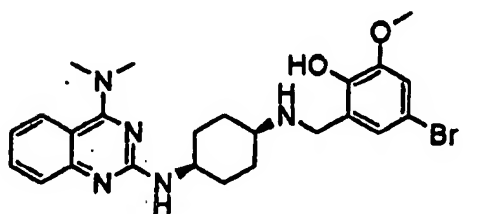
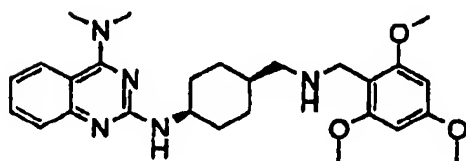
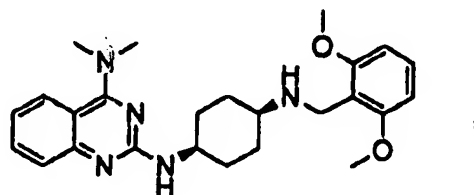
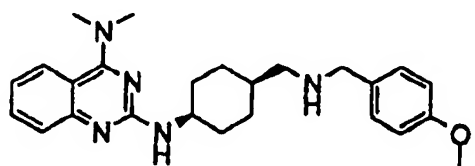
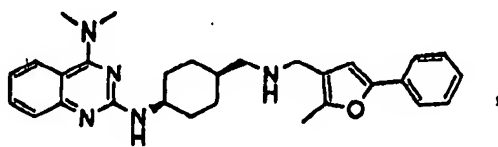
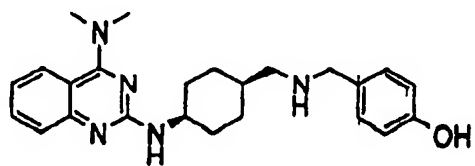


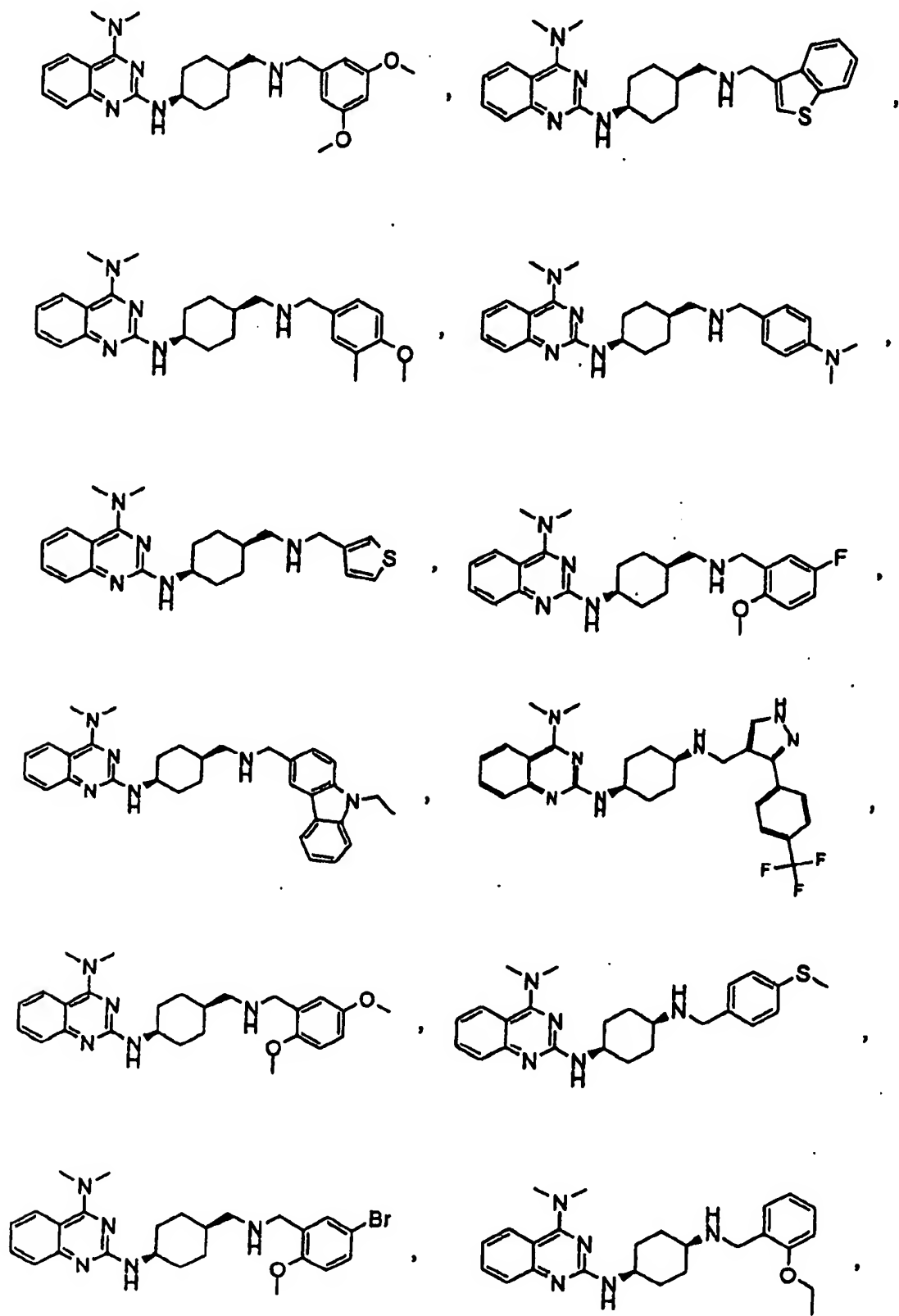




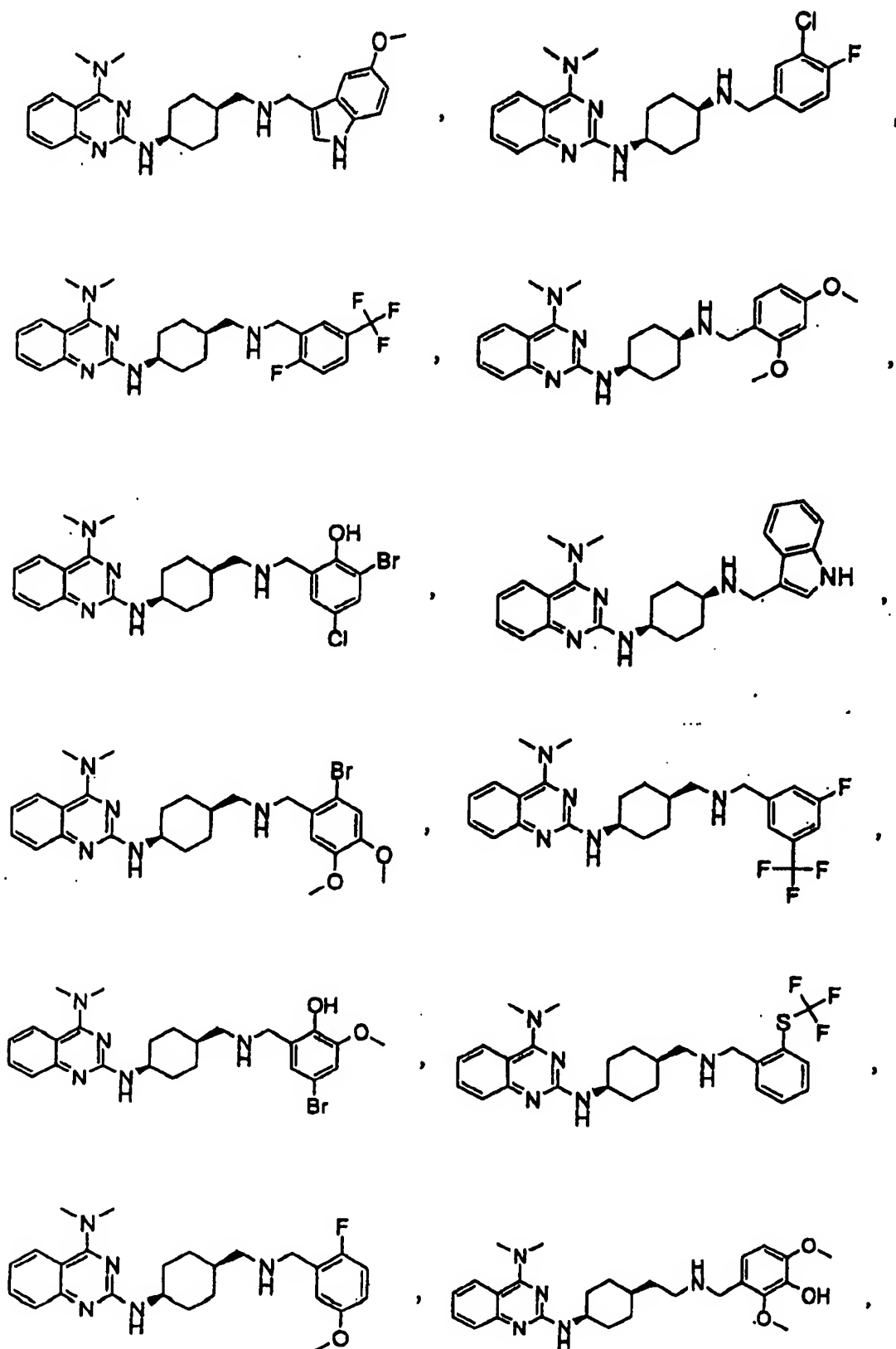


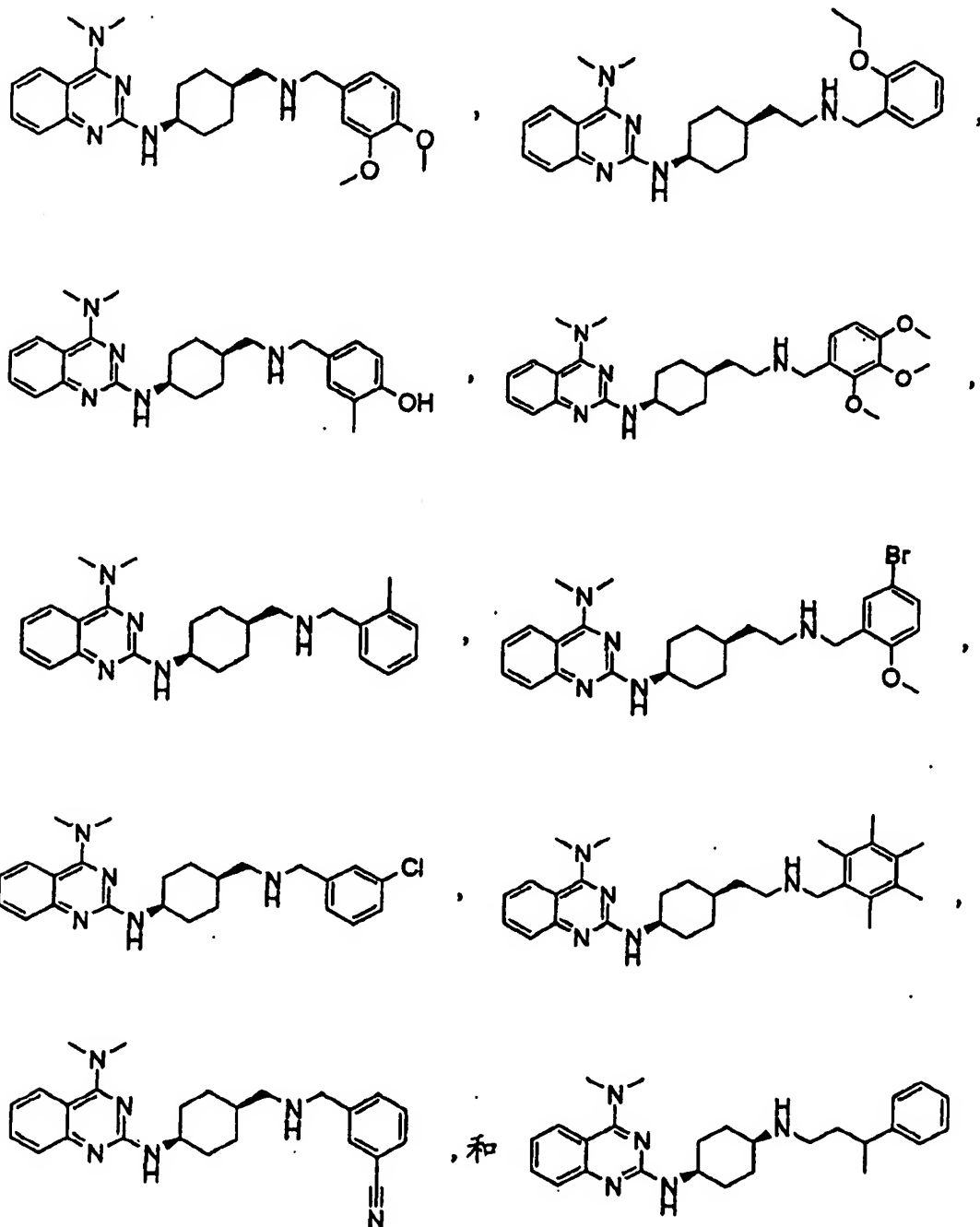












本发明的优选化合物为这样的式 I 化合物，其中：

Q 为式 II 的基团；

R<sub>1</sub> 为

(i) C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub> 烷基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的 C<sub>1</sub>-

C<sub>16</sub> 烷基：

卤素；碳环基；碳环芳基；被一个或多个独立选自以下的取

代基取代的碳环芳基：卤素、硝基、 $C_1$ - $C_3$  烷基和卤化  $C_1$ - $C_3$  烷基；

(ii) $C_2$ - $C_3$  烯基；碳环芳基取代的  $C_2$ - $C_3$  烯基；

(iii)碳环芳基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基：

5

卤素；氰基；硝基； $C_1$ - $C_3$  烷基；被一个或多个独立选自卤素和氧代的取代基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷基； $C_2$ - $C_3$  烯基； $C_1$ - $C_4$  烷氧基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_4$  烷氧基：卤素、杂环基和卤化杂环基；碳环芳氧基；被一个或多个独立选自卤素和硝基的取代基取代的碳环芳氧基；杂环基氧基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基氧基：卤素、 $C_1$ - $C_3$  烷基和卤化  $C_1$ - $C_3$  烷基； $C_1$ - $C_3$  烷氧基羰基；单-或二- $C_1$ - $C_4$  烷基氨基； $C_1$ - $C_3$  烷基羰基氨基；碳环芳基重氨基；单-或二- $C_1$ - $C_3$  烷基氨基取代的碳环芳基重氨基；

10

$C_1$ - $C_3$  烷基磺酰基；碳环芳基；

15

(iv)杂环基或被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基：

卤素； $C_1$ - $C_3$  烷基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷基：

20

卤素；氧代；碳环芳基羰基氨基；卤化碳环芳基羰基氨基；杂环基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基：卤素、 $C_1$ - $C_3$  烷基和卤化  $C_1$ - $C_3$  烷基；

$C_1$ - $C_3$  烷氧基； $C_1$ - $C_3$  烷基羰基氨基；碳环芳基磺酰基； $C_1$ - $C_3$  烷氧基羰基；碳环芳基；卤化碳环芳基；杂环基；被一个或多个独立选自以下的取代基取代的杂环基：卤素、 $C_1$ - $C_3$  烷基和卤化  $C_1$ - $C_3$  烷基；

25

$R_2$  为 -NHNH<sub>2</sub>、-NHNHBoc、-N( $R_{2a}$ )( $R_{2b}$ )、吗啉代、4-乙酰基-哌嗪基或 4-苯基-哌嗪基；

其中  $R_{2a}$  为 H 或  $C_1-C_3$  烷基;

$R_{2b}$  为  $C_1-C_4$  烷基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1-C_4$  烷基:

5 羟基;  $C_1-C_3$  烷氧基; 氨基; -NHBoc;  $C_3-C_6$  环烷基; 碳环芳基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基; 卤素、 $C_1-C_3$  烷基、 $C_1-C_3$  烷氧基和  $-SO_2NH_2$ ; 杂环基;  $C_3-C_6$  环烷基; 碳环芳基; 被一个或多个独立选自以下的取代基取代的碳环芳基: 卤素、 $C_1-C_3$  烷基和  $C_1-C_3$  烷氧基;

或式 IV 的基团;

10 其中 Boc 为氨基甲酸叔丁酯;  $R_3$  为  $C_1-C_3$  烷基或被一个或多个独立选自以下的取代基取代的  $C_1-C_3$  烷基: 碳环芳基、卤代碳环芳基和  $C_1-C_3$  烷氧基取代的碳环芳基;

L 选自式 V-XIX 的基团;

其中  $R_4$  为 H 或  $C_1-C_3$  烷基;

15  $R_5$  为 H、 $C_1-C_3$  烷基或取代的碳环芳基取代的  $C_1-C_3$  烷基;

Y 为  $-S(O)_2-$ ;

其中碳环芳基为苯基、联苯基或萘基;

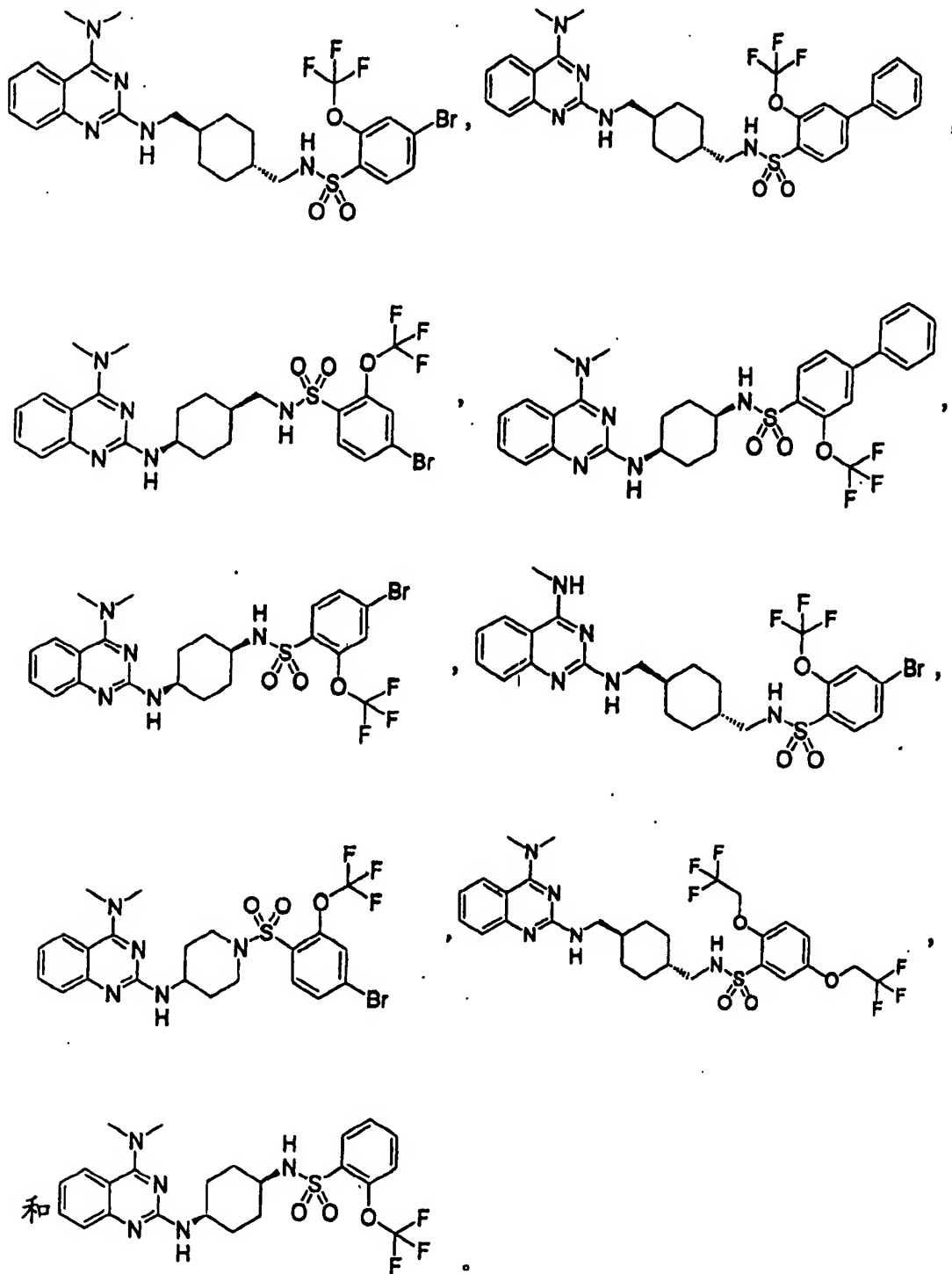
碳环基为 7,7-二甲基-2-氧代-二环[2.2.1]庚基;

杂环基为 1,2,3,4-四氢-异喹啉基、1,2,3-噻二唑基、1H-吡咯基;

20 苯并[2,1,3]噁二唑基、苯并[b]噻吩基、咪唑基、咪唑基、异噁唑基、吡唑基、吡啶基、喹啉基、噻唑基或噻吩基;

卤素为氟、氯、溴或碘。

特别优选以下的化合物或其可能的盐:



本发明的优选化合物为这样的式 I 化合物或其盐, 其中:

Q 为式 II 的基团;

R<sub>1</sub> 选自 H、-CO<sub>2</sub>Bu 或 -CO<sub>2</sub>Bn (Bn 为苄基);

$R_2$  为甲基氨基或二甲基氨基;

L 选自式 XX-XXII 的基团;

Y 为单键。

- 5           本发明的一个实施方案包括选择性结合 MCH 受体的任何化合物, 所述选择性结合优选经以下的事实证实: 一种或多种其它 GPCR(优选 NPY)的  $K_i$  比任何特定 MCH 受体(优选 MCHR1)的  $K_i$  大至少 10 倍。

10           本文使用的术语“烷基”是指包括直链和支链的烃类化合物, 包括但不限于例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、叔戊基、正己基等。

术语“烷氧基”是指式-O-烷基的取代基。

15           在本说明书的不同位置, 本发明化合物的取代基以取代基组形式公开。具体是指本发明包括这样的取代基组的各个取代基以及取代基的所有独立的亚组合。

20           G-蛋白偶联受体(GPCR)为一大类细胞表面受体, 许多神经递质与此类受体相互作用介导它们的作用。预期 GPCR 具有 7 个跨膜结构域, 并且 GPCR 通过 G-蛋白连结受体活化的细胞内生物化学作用(例如腺苷酸环化酶的刺激作用)与它们的效应物偶联。黑色素聚集激素(MCH)是一种环肽, 已经确定其为孤儿 G-蛋白偶联受体 SLC-1 的内源性配体。参见例如 Shimomura 等, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 261, 622-26 (1999)。各种研究表明, MCH 的作用是作为神经递质/调节剂改变许多行为反应。

25           哺乳动物的 MCH(19 个氨基酸)大量存在于大鼠、小鼠和人体中, 具有 100%氨基酸同一性, 但是其生理作用不太清楚。已有报道 MCH 参与各种过程, 包括进食、水平衡、能量代谢、一般唤醒/注意力状态、记忆和认知功能以及精神障碍。综述参见 1.Baker, *Int. Rev. Cytol.* 126:1-47 (1991); 2. Baker, *TEM* 5:120-126 (1994); 3. Nahon, *Critical*

Rev. in Neurobiol 221:221-262, (1994); 4. Knigge 等, Peptides 18(7): 1095-1097, (1996)。Qu 等(Nature 380:243-247, 1996)证实了 MCH 在进食或体重调节中的作用, 与 ob/+小鼠相比, MCH 在 ob/ob 小鼠的下丘脑过度表达, 并且禁食使得肥胖和正常小鼠的 MCH mRNA 在禁食期间都进一步增加。Rossi 等(Endocrinology 138:351-355, (1997))报道 MCH 在侧脑室注射到正常大鼠后也刺激其进食。有报道指出 MCH 还可功能化拮抗  $\alpha$ -MSH 的行为作用; 参见: Miller 等, Peptides 14:1-10, (1993); Gonzalez 等, Peptides 17: 171-177, (1996); Sanchez 等, Peptides 18:3933-396, (1997)。此外, 已经证明压力使得 POMC mRNA 水平提高, 同时降低 MCH 前体 preproMCH(ppMCH) mRNA 水平; Presse 等, Endocrinology 131:1241-1250, (1991)。因此, MCH 可以用作参与压力反应的结合神经肽以及用于调节进食和性欲活动; Baker, Int. Rev. Cytol. 126:1-47, (1991); Knigge 等, Peptides 17:1063-1073, (1996)。

MCH 肽的定位作用和生物活性说明调节 MCH 受体活性可以用于许多治疗应用。MCH 在涉及调节渴感和饥饿的脑区域侧下丘脑表达: Grillon 等, Neuropeptides 31:131-136, (1997); 最近, 有效的开胃剂阿立新 A 和 B 已被证实在侧下丘脑具有与 MCH 非常类似的定位作用; Sakurai 等, Cell 92:573-585 (1998)。大鼠禁食 24 小时后, 在上述大脑区域的 MCH mRNA 水平提高; Herve and Fellmann, Neuropeptides 31:237-242 (1997); 在注射胰岛素后, 观测到 MCH 免疫反应性核周体和纤维的丰度及染色强度显著增加, 同时 MCH mRNA 水平也显著提高; Bahjaoui-Bouhaddi 等, Neuropeptides 24:251-258 (1994)。与 MCH 刺激大鼠进食能力一致(Rossi 等, Endocrinology 138:351-355(1997))的观察结果是肥胖 ob/ob 小鼠下丘脑的 MCH mRNA 水平上调; Qu 等, Nature 380:243-247, (1996); 而用瘦素处理的大鼠下丘脑 MCH mRNA 水平下降, 大鼠的食物摄取和体重增量也都下降; Sahu, Endocrinology 139:795-798, (1998)。似乎 MCH 扮

演黑质皮素系统的在食物摄取以及 HPA(下丘脑-垂体-肾上腺轴)内激素分泌影响方面的功能拮抗剂; Ludwig 等, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 274:E627-E633, (1998)。所有这些数据说明内源性 MCH 在调节能量平衡以及压力反应方面的作用, 并且提供在开发用于治疗肥胖和压力相关性疾病的作用于 MCH 受体的特性化合物方面的基本原理。

因此, 需要预防或治疗肥胖或肥胖相关性疾病的 MCH 受体拮抗剂。肥胖相关性疾病是与肥胖直接或间接相关的疾病, 例如 II 型糖尿病、X 综合症、葡萄糖耐量降低、血脂异常、高血压、冠心病和其它心血管病(包括动脉粥样硬化)、肥胖性胰岛素抵抗以及牛皮癣, 用于治疗糖尿病并发症以及其它疾病, 例如多囊卵巢综合症(PCOS)、某些肾病(包括糖尿病性肾病、肾小球性肾炎、肾小球硬化、肾病综合征、高血压性肾硬化、晚期肾病和微量白蛋白尿)以及某些饮食障碍。

在迄今为止研究的各种物种中, 大部分 MCH 细胞群神经元占据它们所处的侧下丘脑和丘脑底部区域的相当恒定的位置, 而且其可能为某些所谓“锥体外”运动回路的一部分。这些回路包括涉及丘脑和大脑皮质、下丘脑区域以及丘脑下部核、黑质与中脑中核的相互连接的离纹状体(striatofugal)和离苍白球途径; Bittencourt 等, *J. Comp. Neurol.* 319:218-245, (1992)。在它们的位置, MCH 细胞群可以提供表现下丘脑内脏活性的桥梁或机制, 具有适当协调的运动活性。在临床上, 考虑上述 MCH 系统在已知涉及锥体外回路的运动疾病(例如帕金森氏病和杭廷顿氏舞蹈病)中的作用可能有一定价值。

人基因连锁研究已经将真正的 hMCH 基因座定位于染色体 12(12q23-24), 变异 hMCH loci 定位于染色体 5(5q12-13) (Pedoutour 等, 1994)。基因座 12q23-24 与已经绘制出常染色体显性遗传小脑性共济失调 II 型(SCA2)的基因座一致; Auburger 等, *Cytogenet. Cell. Genet.* 61:252-256, (1992); Twells 等, *Cytogenet. Cell. Genet.* 61:262-



265, (1992)。该疾病包括神经变性疾病, 包括橄榄体小脑脑桥萎缩。此外, 达里埃氏病的基因已经绘制至基因座 12q23-24; Craddock 等, Hum. Mol. Genet. 2:1941-1943, (1993)。达里埃氏病的特征是某些家族的 I 型角化细胞粘着异常和精神病。根据大鼠和人的大脑中 MCH 神经系统的功能和神经解剖学模型, MCH 基因可以为 SCA2 或达里埃氏病的良好候选基因。有趣的是具有高度社会影响的疾病已经绘入此基因座。实际上, 造成慢性或急性形式脊柱肌肉萎缩的基因已经用基因连锁分析技术赋予染色体 5q12-13; Melki 等, Nature(London) 344:767-768, (1990); Westbrook 等, Cytogenet. Cell. Genet. 61:225-231, (1992)。此外, 独立的证据链支持主要的精神分裂症基因座分配至染色体 5q11.2-13.3; Sherrington 等, Nature (London) 336:164-167, (1998); Bassett 等, Lancet 1:799-801, (1998); Gilliam 等, Genomics 5:940-944, (1998)。上述研究说明 MCH 在神经变性疾病和情绪障碍方面具有某种作用。

MCH 相关性化合物的其它治疗应用可由观察 MCH 在其它生物学系统的影响确定。例如, MCH 可以调节雄性和雌性大鼠的繁殖功能。在测试成年大鼠时, 在生殖细胞发现 MCH 转录和 MCH 肽, 说明 MCH 可能参与干细胞更新和/或早期精母细胞分化; Hervieu 等, Biology of Reduction 54:1161-1172, (1996)。直接注射到视前中区(MPOA)或腹内侧核(VMN)的 MCH 刺激雌性大鼠的性欲活动; Gonzalez 等, Peptides 17:171-177, (1996)。在灌注了雌二醇的切除卵巢大鼠中, MCH 刺激黄体化激素(LH)释放, 而抗-MCH 抗血清抑制 LH 释放; Gonzalez 等, Neuroendocrinology 66:254-262, (1997)。包含大量 MCH 细胞体的未定区早已被鉴定为排卵前 LH 高峰的调节位置; MacKenzie 等, Neuroendocrinology 39:289-295, (1984)。据报道 MCH 影响垂体激素(包括 ACTH 和催产素)的释放。MCH 类似物也可用于治疗癫痫。在 PTZ 癫痫发作模型中, 在癫痫发作诱导前注射 MCH 防止了大鼠以及豚鼠的癫痫发作活动, 说明含 MCH 的神经元可能参

与 PTZ 诱导性癫痫发作的神经回路; Knigge 和 Wagner, *Peptides* 18:1095-1097, (1997)。还观测到 MCH 影响与认知功能有关的行为。MCH 治疗加速大鼠被动回避反应的消退; McBride 等, *Peptides* 15:757-759, (1994); MCH 受体拮抗剂可有益于记忆贮存和/或滞留的可能性提高。MCH 在疼痛的调节或知觉中的可能作用的支持证据是 MCH-阳性纤维在导水管灰质(PAG)的密集神经分布。最后, MCH 可能参与液体摄入的调节。ICV 输注 MCH 到清醒绵羊使得响应血浆体积增加而产生利尿、尿钠排泄以及尿钾排泄变化; Parkes, J. *Neuroendocrinol.* 8:57-63, (1996)。联合存在 MCH 的大脑液体调节区域的解剖学数据, 结果指出 MCH 可能为参与哺乳动物中枢控制液体体内平衡的重要肽。

令人惊奇的是, 在最新的文献中证明了 MCHR1 拮抗剂作为抗抑郁药和/或抗焦虑药的用途。据报道 MCHR1 拮抗剂在啮齿动物模型(例如社会交往、强迫游泳试验以及超声发声)上具有抗抑郁活性和抗焦虑活性。因此, MCHR1 拮抗剂可以用于独立治疗抑郁症和/或焦虑症患者。另外, MCHR1 拮抗剂可以用于治疗患有抑郁症和/或焦虑症以及肥胖症的患者。

本发明提供治疗患者异常的方法, 其中所述异常通过降低哺乳动物 MCHR1 受体活性缓解, 所述方法包括给予患者一定量的化合物, 该化合物为可有效治疗所述异常的哺乳动物 MCHR1 受体拮抗剂。在独立的实施方案中, 所述异常为类固醇激素或垂体激素的调节障碍、肾上腺素释放障碍、焦虑症、genta 胃肠疾病、心血管疾病、电解质平衡障碍、高血压、糖尿病、呼吸障碍、哮喘、生殖功能疾病、免疫障碍、内分泌疾病、肌与骨骼疾病、神经内分泌疾病、认知障碍、记忆障碍、感觉调节和传递障碍、运动协调障碍、感觉统合障碍、运动统合障碍、多巴胺功能障碍、感觉传递障碍、嗅觉障碍、交感神经支配障碍、情感障碍、压力相关性疾病、液体平衡障碍、癫痫发作、疼痛、精神病行为、吗啡耐药性、鸦片制剂成瘾

性或偏头痛。

本发明组合物可以方便地以单位剂型给药，可以通过药学领域任何众所周知的方法制备，例如参见 Remington's Pharmaceutical Sciences(Mack Pub. Co., Easton, PA, 1980)。

- 5        本发明化合物可以在药学中用作单独的活性药物或可以联合有助本发明化合物治疗效果的其它活性成分。

10        本发明化合物或其溶剂化物或生理学功能衍生物可用作药用组合物的活性成分，特别是作为 MCH 受体拮抗剂。术语“活性成分”被限定在“药用组合物”的情况下，应该是指药用组合物中提供主要药物效果的组分，它与“非活性成分”相反，通常认为非活性成分不提供药物效果。术语“药用组合物”应该是指包含至少一种活性成分和至少一种非活性成分(例如但不限于填充剂、染剂或缓释结构)，由此，组合物易于哺乳动物(例如但不限于人)产生特定的效果。

- 15        药用组合物包括但不限于含至少一种作为活性成分的本发明化合物和/或其可接受盐或溶剂化物(例如药学上可接受的盐或溶剂化物)以及至少一种载体或赋形剂(例如药用载体或赋形剂)的药用组合物，它们可用于治疗需要 MCH 受体拮抗剂的临床疾病。本发明的至少一种化合物可联合固体或液体形式的载体制成单位剂量制剂。药用载体必须与组合物的其它成分相容，并且必须为个体患者耐受。如果需要并且这样的成分与组合物中其它成分相容，则其它生理活性成分可以掺混到本发明药用组合物中。制剂可用任何合适方法制备，通常将一种或多种活性化合物与液体、微细固体载体或这两种形式的载体以需要的比例均匀混合，然后如果需要，将所得混合物制成
- 20
- 25        需要的形状。

常规赋形剂例如粘合剂、填充剂、可接受的润湿剂、制片润滑剂以及崩解剂可以用于口服片剂和胶囊剂。口服液体制剂可以为溶液剂、乳剂、水性或油性混悬剂以及糖浆剂的形式。或者，口服制

剂可以为干燥粉末形式，它可以用水或另外的合适液体溶媒在临用前复原。其它添加剂例如悬浮剂、乳化剂、非水性溶媒(包括食用油)、防腐剂、调味剂以及着色剂可以加入液体制剂中。胃肠外剂型可以如下制备：将本发明化合物溶于合适的液体溶媒中，过滤灭菌所得溶液，然后填充到合适的小瓶或安瓿并密封。以上仅是本领域制备剂型的众所周知方法中的几个例子。

注意在 MCH 受体拮抗剂用作药用组合物的活性成分时，并不意味着仅用于人，而且也可用于非人类哺乳动物。实际上，最新动物保健领域要求考虑使用 MCH 受体拮抗剂治疗家畜(例如猫和狗)肥胖以及将 MCH 受体拮抗剂用于其它没有明显疾病或症状的家畜(例如食物定向型(food-oriented)动物，例如牛、鸡、鱼等)。本领域普通技术人员很容易立理解在这样的环境中使用这样的化合物。

本发明化合物的药学上可接受的盐可以如下制备：使上述化合物的游离酸或游离碱形式与适当的碱或酸在水、有机溶剂或这两种溶剂的混合物中反应；通常，优选非水溶液介质例如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇、二噁烷或乙腈。举例来讲，当化合物(I)具有酸性官能团，它可以形成无机盐，例如碱金属盐(例如钠盐、钾盐等)、碱土金属盐(例如钙盐、镁盐、钡盐等)以及铵盐。当化合物(I)具有碱性官能团，它可以形成无机盐(例如盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐、氢溴酸盐等)或有机盐(例如乙酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐等)。

当本发明化合物包含旋光异构体、立体异构体、位置异构体、旋转异构体时，包括单一物质以及它们的混合物作为本发明化合物。例如，当某个化学式没有显示立体化学构型标志，例如式 IX，则认为该结构体包括所有可能的立体异构体、旋光异构体及其混合物。所以，式 XXII 特别规定环己基环上两个氨基为顺式关系，因此式 IX 完全包括该结构式。

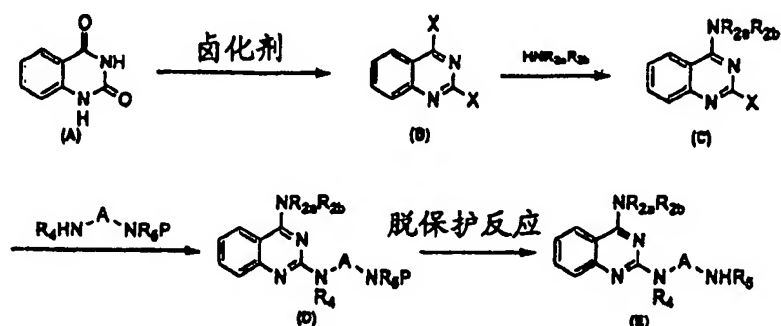
本发明的新的取代喹唑啉很容易根据不同的合成方法制备，本

领域熟练技术人员熟悉所有的合成方法。制备本发明化合物的优选方法包括但不限于流程 1-31 介绍的方法。

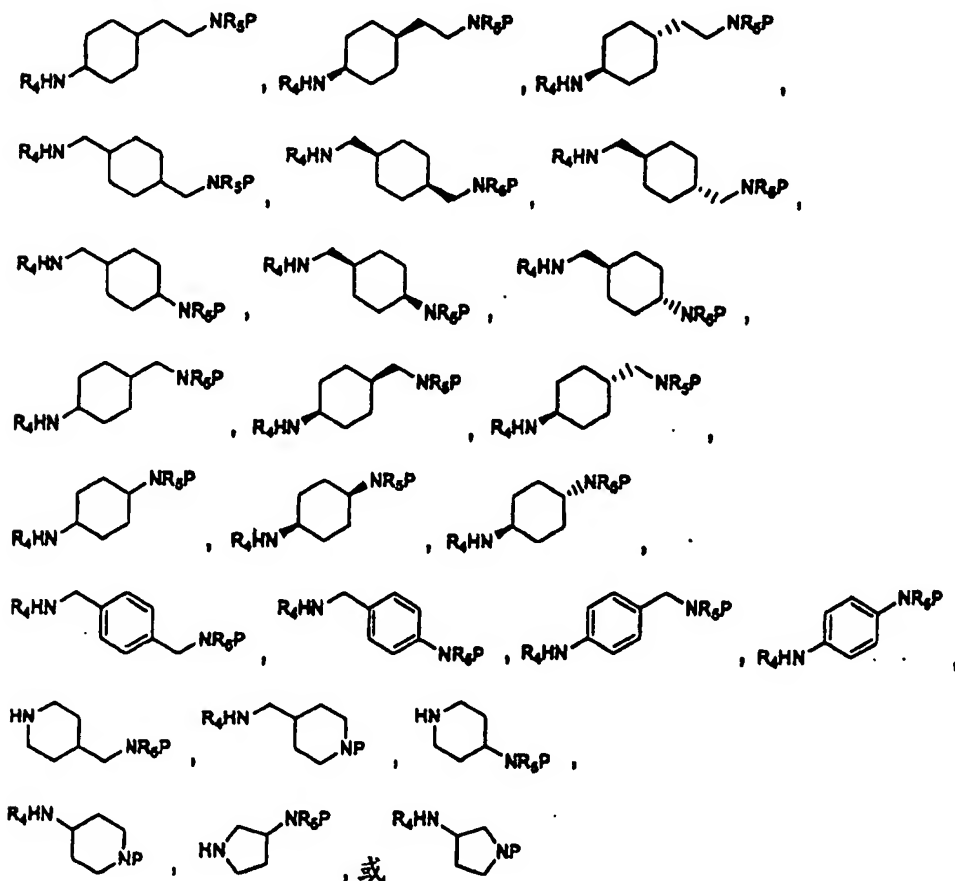
新的取代喹唑啉的常用中间体(E)可以如流程 1 所示制备。使用或不用碱通过卤化剂将市售 1H,3H-喹唑啉-2,4-二酮(A)转化为 2,4-二卤代-喹唑啉(B)(其中 X 为卤素,例如氯、溴或碘)。所述卤化剂包括三氯氧化磷( $\text{POCl}_3$ )、三溴氧化磷( $\text{POBr}_3$ )或五氯化磷( $\text{PCl}_5$ )。所述碱包括叔胺(优选 N,N-二异丙基乙胺等)或芳族胺(优选 N,N-二甲基苯胺等)。反应温度范围为约  $100^\circ\text{C}$  至  $200^\circ\text{C}$ 、优选约  $140^\circ\text{C}$  至  $180^\circ\text{C}$ 。使用或不用碱在惰性溶剂中,用伯胺或仲胺( $\text{HNR}_{2a}\text{R}_{2b}$ , 其中  $\text{R}_{2a}$  和  $\text{R}_{2b}$  同上定义)选择性取代 2,4-二卤代-喹唑啉(B)的 4 位卤素获得相应的 4-取代的氨基加合物(C)。所述碱包括碱金属碳酸盐(优选碳酸钠或碳酸钾等)、碱金属氢氧化物(优选氢氧化钠等)或叔胺(优选 N,N-二异丙基乙胺、三乙胺或 N-甲基吗啉等)。惰性溶剂包括低级烷基醇溶剂(优选甲醇、乙醇、2-丙醇或丁醇等)、醚类溶剂(优选四氢呋喃或二噁烷等)或酰胺溶剂(优选 N,N-二甲基甲酰胺或 1-甲基-吡咯烷-2-酮等)。反应温度范围为约  $0^\circ\text{C}$  至  $200^\circ\text{C}$ 、优选约  $10^\circ\text{C}$  至  $150^\circ\text{C}$ 。

然后,用或不用碱在惰性溶剂中将其用单保护的二胺( $\text{R}_4\text{HN-A-NR}_5\text{P}$ , 其中  $\text{R}_4\text{HN-A-NR}_5\text{P}$  如下定义,  $\text{R}_4$  和  $\text{R}_5$  同上定义, P 为保护基团)取代获得 2,4-二取代的氨基喹唑啉(D)。所述碱包括碱金属碳酸盐(优选碳酸钠或碳酸钾等)、碱金属氢氧化物(优选氢氧化钠等)或叔胺(优选 N,N-二异丙基乙胺、三乙胺或 N-甲基吗啉等)。惰性溶剂包括低级烷基醇溶剂(优选甲醇、乙醇、2-丙醇或丁醇等)或酰胺溶剂(优选 N,N-二甲基甲酰胺或 1-甲基-吡咯烷-2-酮等)。反应温度范围为约  $50^\circ\text{C}$  至  $200^\circ\text{C}$ 、优选约  $80^\circ\text{C}$  至  $150^\circ\text{C}$ 。另外,此反应可以在微波条件下进行。以下文献公开了适合很多合成转化的代表性保护基团: Greene 和 Wuts, *Protective Groups in Organic synthesis*, 第二版, John Wiley & Sons, New York, 1991, 该文献的公开内容通过引用全部结合到本文。脱除保护基团获得新的取代喹唑啉的常用中间体(E)。

## 流程 1



$\text{R}_4\text{HN}-\text{A}-\text{NR}_5\text{P}$  是：



$\text{R}_4\text{HN}-\text{A}-\text{NR}_5\text{P}$  为：

5

常用中间体(E)转化为本发明新的取代喹唑啉(F-H)在流程 2 中概述。

将胺(E)与磺酰氯( $R_1SO_2Cl$ )和碱在惰性溶剂中反应获得新的本发明磺酰胺(F)。所述碱包括碱金属碳酸盐(优选碳酸钠或碳酸钾等)、碱金属碳酸氢盐(优选碳酸氢钠或碳酸氢钾等)、碱金属氢氧化物(优选氢氧化钠或氢氧化钾等)、叔胺(优选 N,N-二异丙基乙胺、三乙胺或 N-甲基吗啉等)或芳族胺(优选吡啶或咪唑等)。惰性溶剂包括低级烃类溶剂(优选二氯甲烷、二氯乙烷或氯仿等)、醚类溶剂(优选四氢呋喃或二噁烷等)、醇溶剂(优选 2-丙醇等)或芳族溶剂(优选甲苯或吡啶等)。反应温度范围为约-20℃至 50℃、优选约 0℃至 40℃。

用或不用碱在惰性溶剂中, 将胺(E)与羧酸( $R_1CO_2H$ )和脱水缩合剂反应获得新的本发明酰胺(G)。脱水缩合剂包括二环己基碳二亚胺(DCC)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(EDC·HCl)、溴-三-吡咯烷基-磷鎓六氟磷酸盐(PyBroP)、O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(HATU)或 1-环己基-3-甲基聚苯乙烯-碳二亚胺。所述碱包括叔胺(优选 N,N-二异丙基乙胺或三乙胺等)。惰性溶剂包括低级烃类溶剂(优选二氯甲烷、二氯乙烷或氯仿等)、乙醚类溶剂(优选四氢呋喃或二噁烷)、腈类溶剂(优选乙腈等)或酰胺溶剂(优选 N,N-二甲基甲酰胺等)。如果需要, 1-羟基苯并三唑(HOBT), HOBT-6-甲酰胺基甲基聚苯乙烯或 1-羟基-7-氮杂苯并三唑(HOAT)可以用作反应试剂。反应温度范围为约-20℃至 50℃、优选约 0℃至约 40℃。

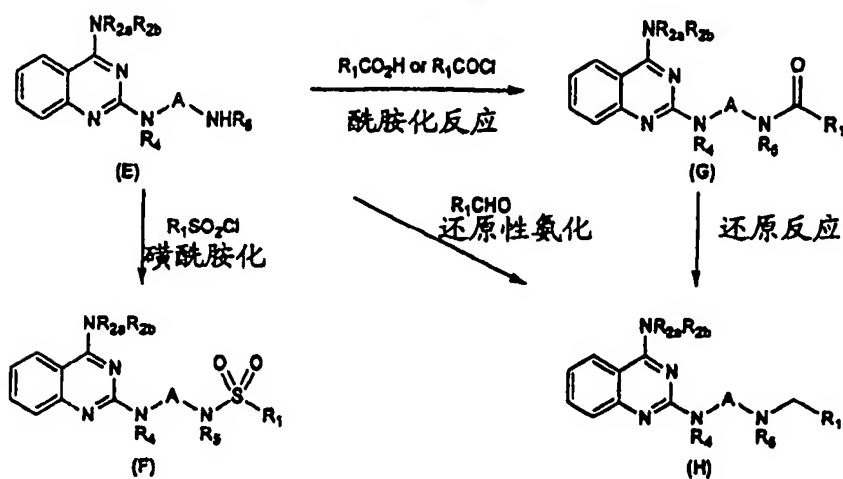
或者, 本发明的新酰胺(G)可以通过用酰氯( $R_1COCl$ )和碱在惰性溶剂中酰胺化反应获得。所述碱包括碱金属碳酸盐(优选碳酸钠或碳酸钾等)、碱金属碳酸氢盐(优选碳酸氢钠或碳酸氢钾等)、碱金属氢氧化物(优选氢氧化钠或氢氧化钾等)、叔胺(优选 N,N-二异丙基乙胺、三乙胺或 N-甲基吗啉等)或芳族胺(优选吡啶、咪唑或聚(4-乙烯基吡啶)等)。惰性溶剂包括低级烃类溶剂(优选二氯甲烷、二氯乙烷或氯仿等)、醚类溶剂(优选四氢呋喃或二噁烷等)、酰胺溶剂(优选 N,N-二甲基甲酰胺等)或芳族溶剂(优选甲苯或吡啶等)。反应温度范围为约-20

℃至 50℃、优选约 0℃至 40℃。

将本发明的新酰胺(G)与还原剂在惰性溶剂中反应获得本发明的新胺(H)。还原剂包括碱金属氢化铝(优选氢化铝锂)、碱金属硼氢化物(优选硼氢化锂)、碱金属三烷氧基氢化铝(优选三叔丁氧基氢化铝锂)、二烷基氢化铝(优选二异丁基氢化铝)、硼烷、二烷基硼烷(优选二异戊基硼烷)、碱金属三烷基硼氢化物(优选三乙基硼氢化锂)。惰性溶剂包括乙醚类溶剂(优选四氢呋喃或二噁烷)或芳族溶剂(优选甲苯等)。反应温度范围为约-78℃至 200℃、优选约 50℃至约 120℃。

或者, 本发明的新胺(H)可以如下获得: 用或不用酸在惰性溶剂中, 用醛( $R_1\text{CHO}$ )和还原剂进行还原性氨化反应。所述还原剂包括三乙酰氧基硼氢化钠、氰基硼氢化钠、硼氢化钠或硼烷-吡啶络合物, 优选三乙酰氧基硼氢化钠或氰基硼氢化钠。惰性溶剂包括低级烷基醇溶剂(优选甲醇或乙醇等)、低级烃类溶剂(优选二氯甲烷、二氯乙烷或氯仿等)、乙醚类溶剂(优选四氢呋喃或二噁烷)或芳族溶剂(优选甲苯等)。所述酸包括无机酸(优选盐酸或硫酸)或有机酸(优选乙酸)。反应温度范围为约-20℃至 120℃、优选约 0℃至 100℃。此反应还可以在微波条件下进行。

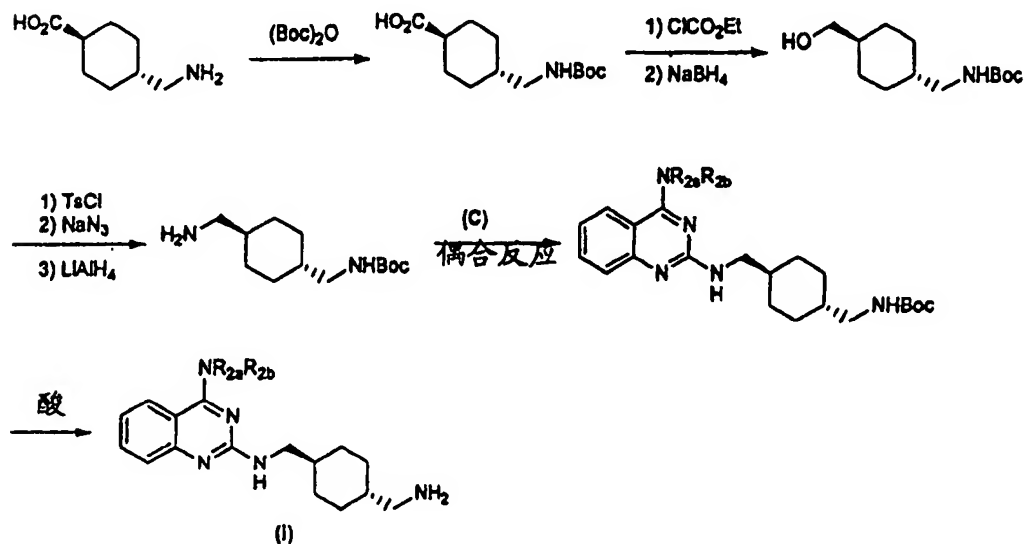
## 流程 2





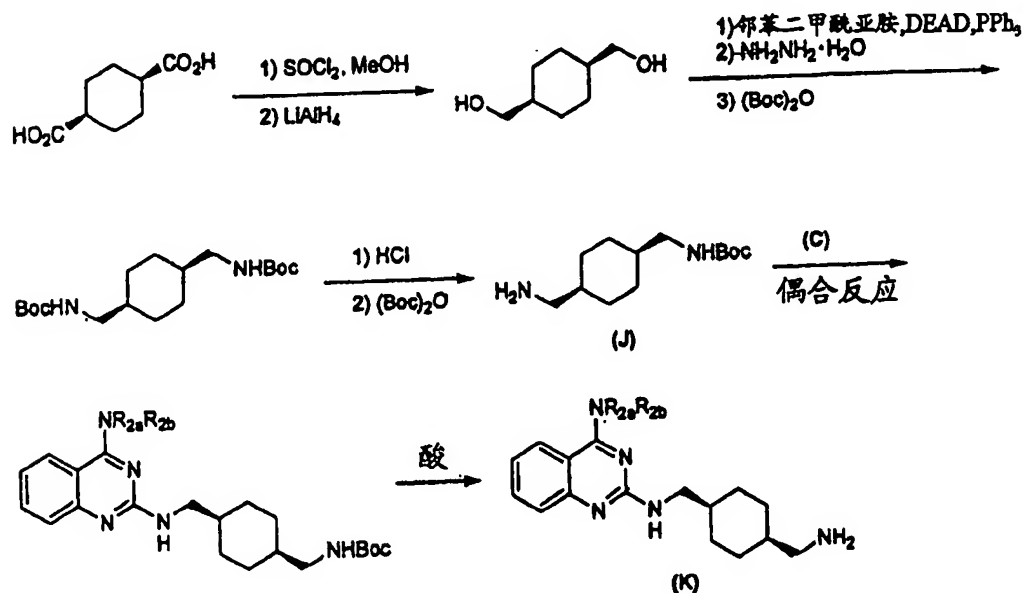
式(I)化合物可以如流程3所示制备。市售反式-4-氨基甲基-环己烷甲酸保护为氨基甲酸叔丁酯。将所述羧酸经由混酐通过硼氢化钠还原为醇。将所得醇用甲苯磺酰氯进行甲苯磺酰化反应,然后叠氮化反应获得叠氮化物,将其通过氢化铝锂还原转化为胺。再将胺与流程1中合成的喹唑啉中心部分(C)偶合得到2,4-二取代的氨基喹唑啉。通过酸脱去Boc保护基团获得式(I)化合物。

### 流程3



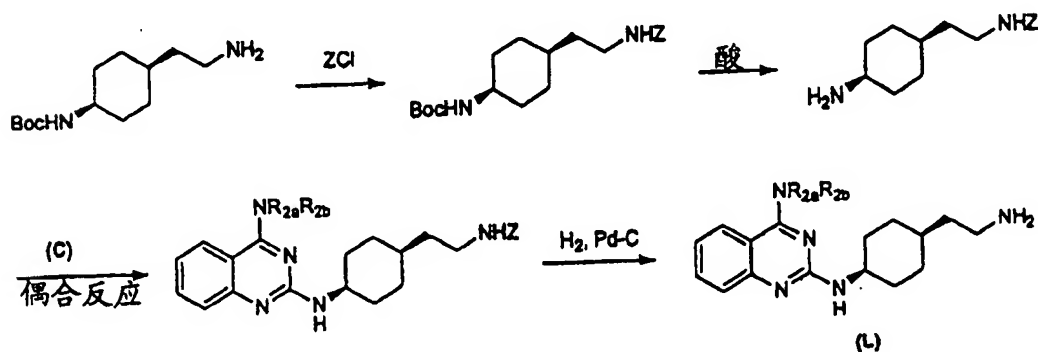
式(K)化合物可以如流程4所示制备。根据流程3的方法用已知的顺式-(4-氨基甲基-环己基甲基)-氨基甲酸叔丁酯(J)(WO 01/72710 中描述了它的合成方法)可以获得式(K)化合物。

## 流程 4



式(L)化合物可以如流程 5 所示制备。将顺式-[4-(2-氨基-乙基)-环己基]-氨基甲酸叔丁酯的胺保护为氨基甲酸苄基酯。通过酸脱去 Boc-基团的保护获得胺。将所得胺与流程 1 中合成的喹唑啉中心部分 (C) 偶合反应得到 2,4-二取代的氨基喹唑啉。通过氢还原反应脱去 Z 保护基团得到式(L)化合物。

## 流程 5

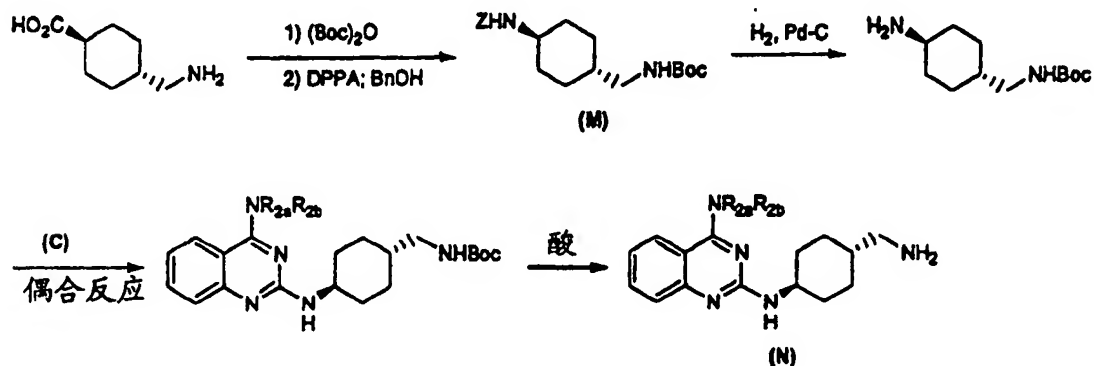


10

式(N)化合物可以如流程 6 所示制备。将市售的反式-4-氨基甲基-环己烷甲酸的胺保护为氨基甲酸叔丁酯。通过库尔修斯重排反应将

所得甲酸转化为氨基甲酸苄基酯(M)。通过氢还原反应脱去 Z 保护基团得到胺。根据流程 3 的方法将胺转化式(N)化合物。

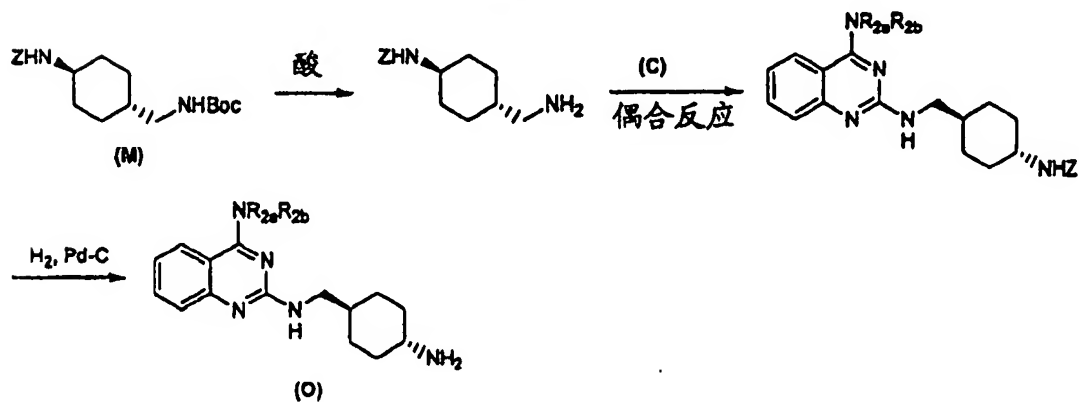
### 流程 6



5

式(O)化合物可以用流程 6 中介绍的式(M)化合物按照流程 7 制备。根据流程 5 的方法用式(M)化合物可以获得式(O)化合物。

### 流程 7

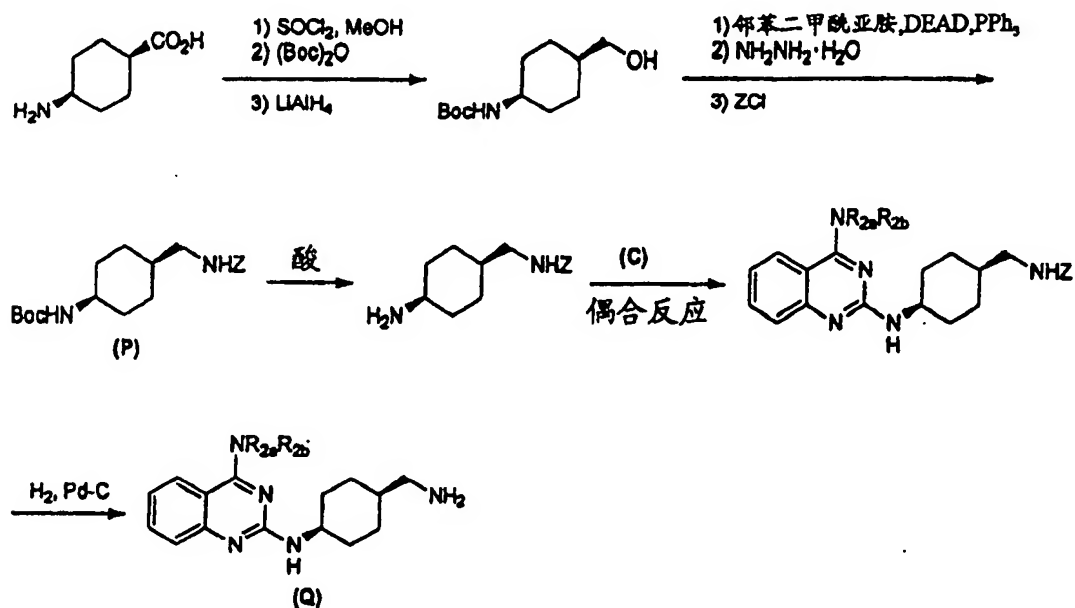


10

式(Q)化合物可以如流程 8 所示制备。根据流程 5 的方法用[4-(苄氧基羰基氨基-甲基)-环己基]-氨基甲酸叔丁酯(P)(WO 01/72710 中介绍了它的合成方法)可以获得式(Q)化合物。

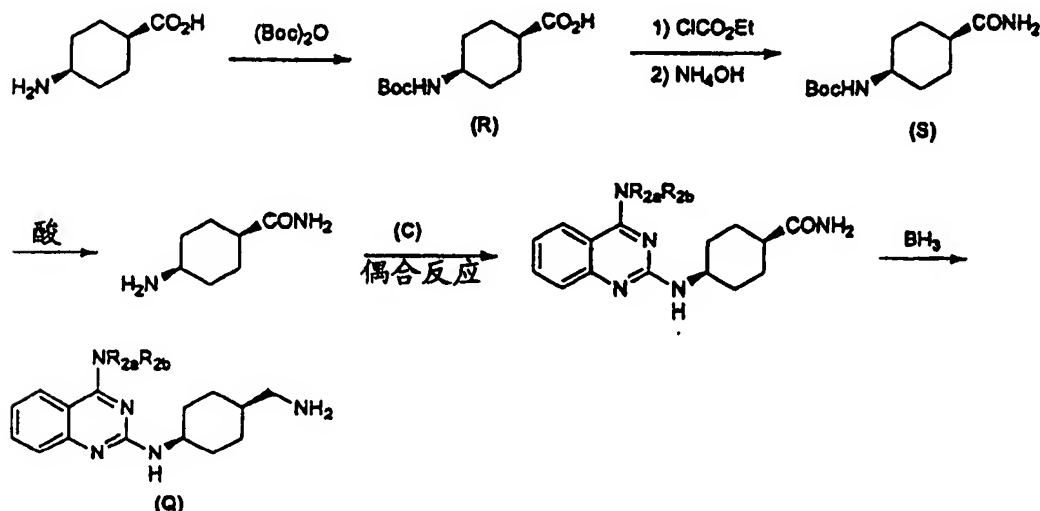
15

## 流程 8



或者, 式(Q)化合物可以如流程 9 所示制备。市售顺式-4-氨基-环己烷甲酸的胺可以保护为氨基甲酸叔丁酯。经由混酐通过氨水溶液将所得甲酸(R)转化为酰胺(S)。通过酸脱去 Boc 保护基团得到胺。将所得胺与流程 1 中合成的喹唑啉中心部分(C)偶合反应得到 2,4-二取代的氨基喹唑啉。将酰胺还原为式(Q)化合物。

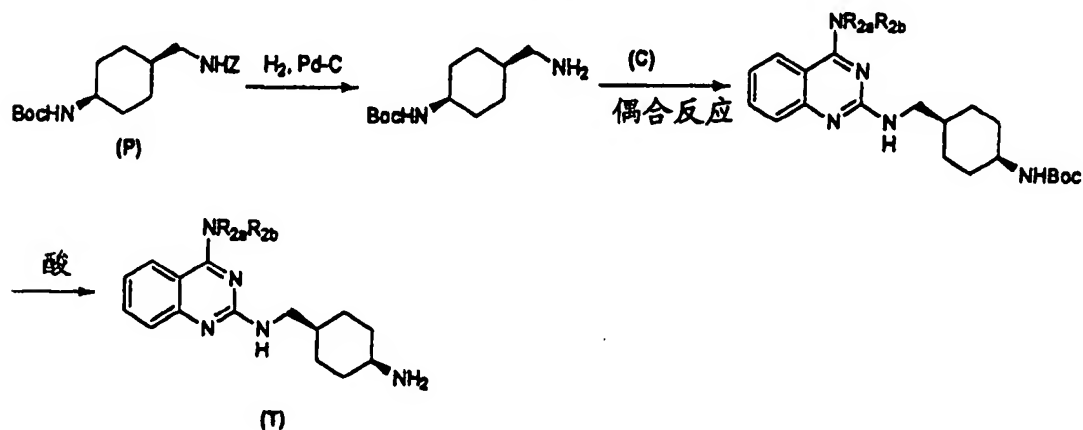
## 流程 9



式(T)化合物可以用流程 8 介绍的式(P)化合物按照流程 10 的方法制备。根据流程 6 的方法用式(P)化合物可以获得式(T)化合物。

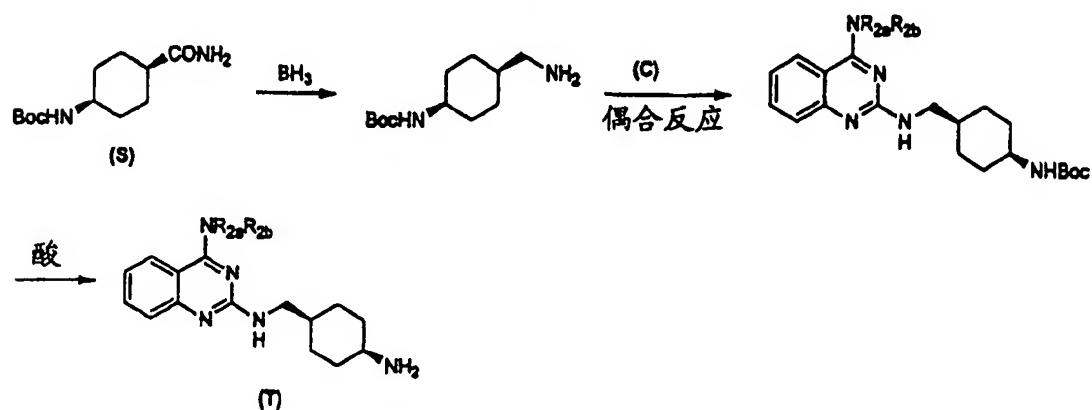
5

## 流程 10



或者，式(T)化合物可以如流程 11 所示制备。将流程 9 介绍的酰胺(S)还原为胺。可以由所得胺根据流程 3 的方法得到式(T)化合物。

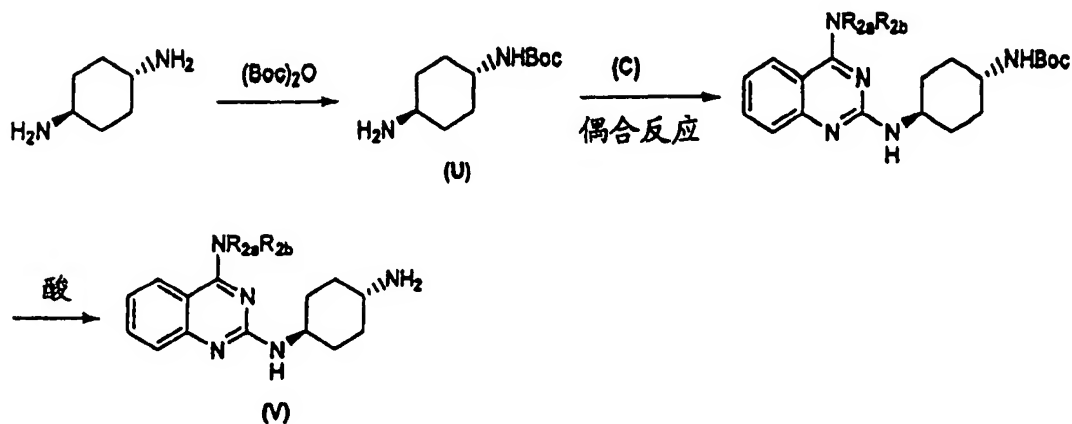
## 流程 11



10

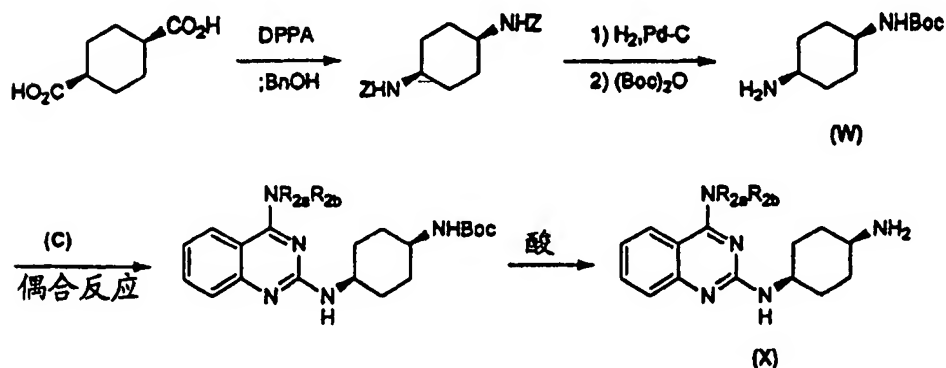
式(V)化合物可以如流程 12 所示制备。市售的反式-环己烷-1,4-二胺可以按照 Synthetic communications, 20, 2559-2564 (1990)介绍的方法进行单保护反应。可以根据流程 3 的方法实现转化为式(V)化合物的反应。

## 流程 12



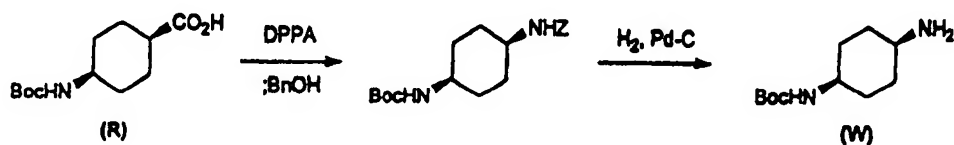
式(X)化合物可以如流程 13 所示制备。通过库尔修斯重排反应将市售顺式-环己烷-1,4-二甲酸的二羧酸转化为二氨基甲酸苄基酯。通过氢还原反应脱去 Z 保护基团得到二胺。可以根据流程 12 的方法实现二胺的单保护反应获得化合物(W)。根据流程 3 的方法可以完成转化为式(X)化合物的反应。

## 流程 13



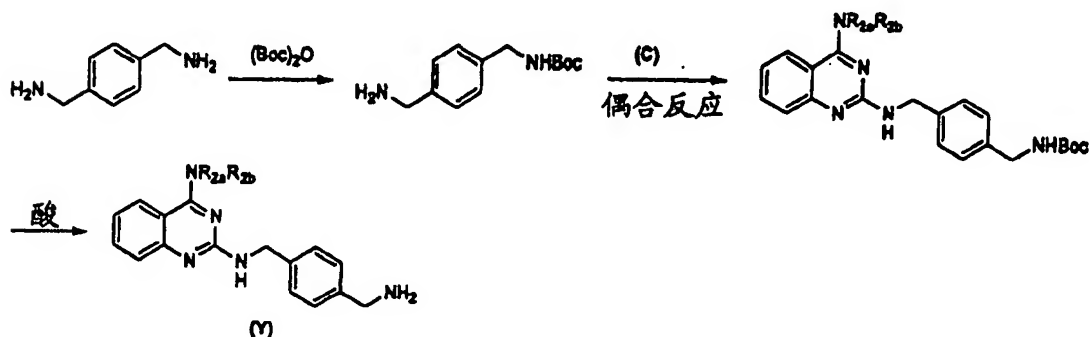
或者，式(W)化合物可以如流程 14 所示制备。通过库尔修斯重排反应将流程 9 介绍的甲酸(R)转化为氨基甲酸苄基酯。通过氢还原反应脱去 Z 保护基团得到式(W)化合物。

## 流程 14



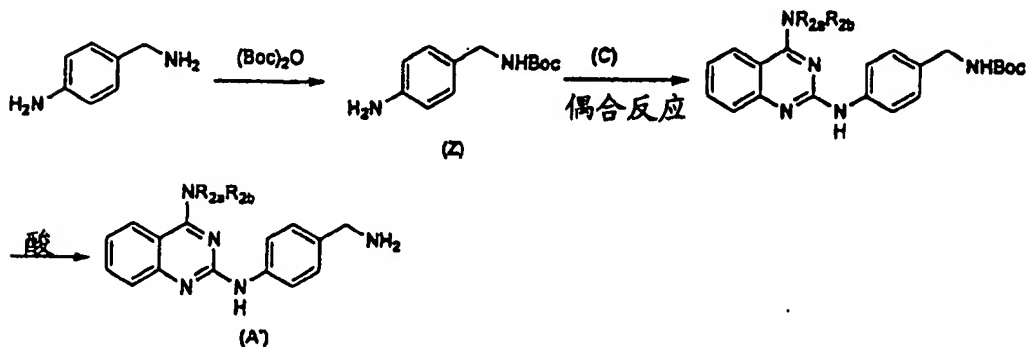
式(Y)化合物可以根据流程 12 介绍的方法用市售 4-氨基甲基-苯胺作初始原料制备(流程 15)。

## 流程 15



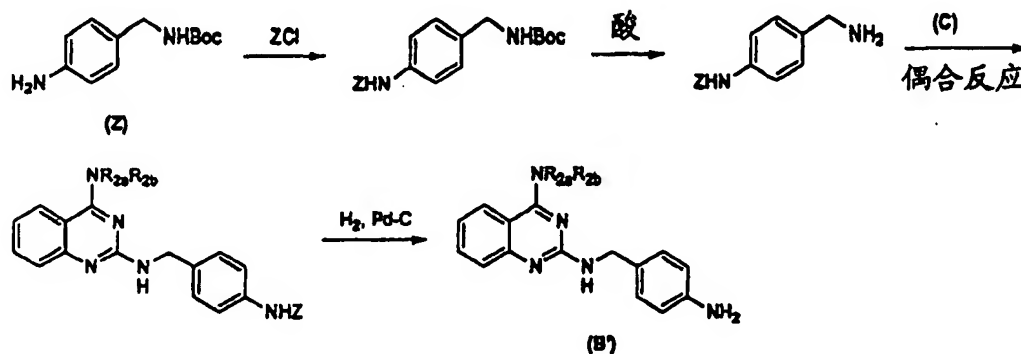
式(A')化合物可以如流程 16 所示制备。市售 4-氨基甲基-苯胺的单保护反应可以用等摩尔量(Boc)<sub>2</sub>O 实现, 得到单氨基甲酸叔丁酯(Z)。用所得胺根据流程 3 的方法可以获得式(A')化合物。

## 流程 16



式(B')化合物可以用流程 16 介绍的式(Z)化合物按照流程 17 的方法制备。用式(Z)化合物根据流程 5 的方法可以获得式(B')化合物。

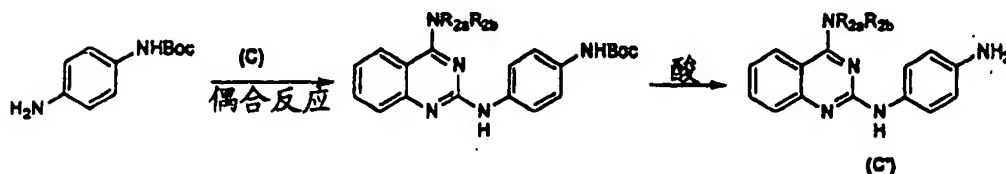
## 流程 17



式(C')化合物可以根据流程 3 介绍的方法用市售(4-氨基-苄基)-氨基甲酸叔丁酯作初始原料制备(流程 18)。

5

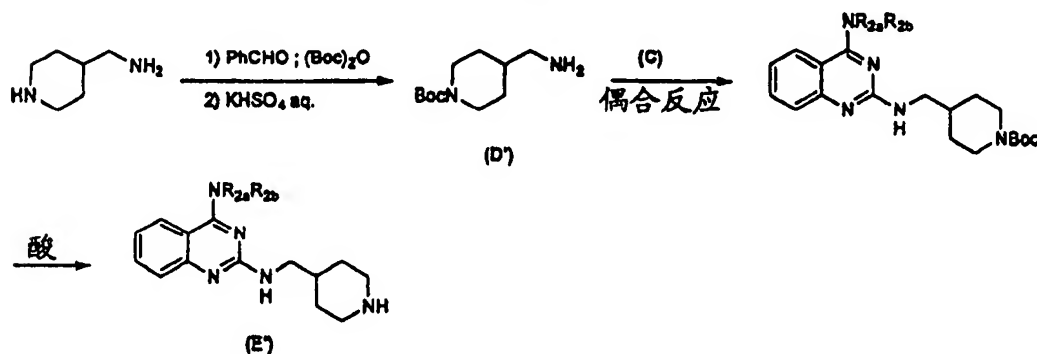
## 流程 18



式(E')化合物可以如流程 19 所示制备。在市售 4-(氨基甲基)哌啶的伯胺存在下，其仲胺的选择性保护反应可以按照以下文献介绍的方法进行得到胺(D')：Synthetic communications, 22, 2357-2360 (1992)。将所得胺根据流程 3 的方法转化为式(E')化合物。

10

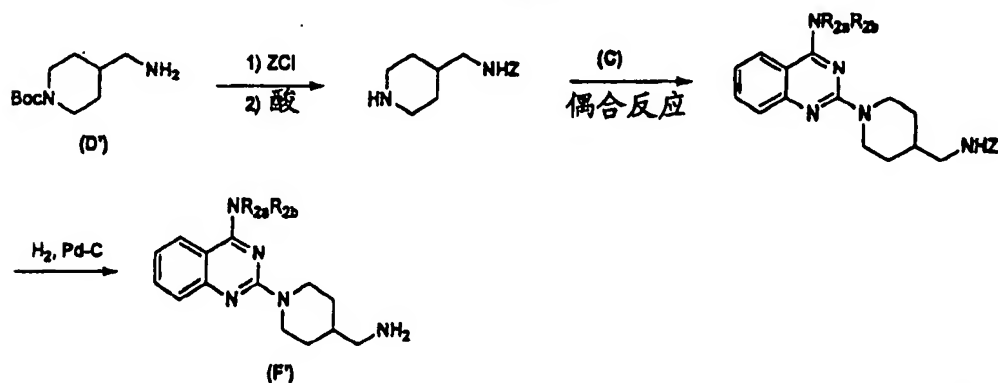
## 流程 19





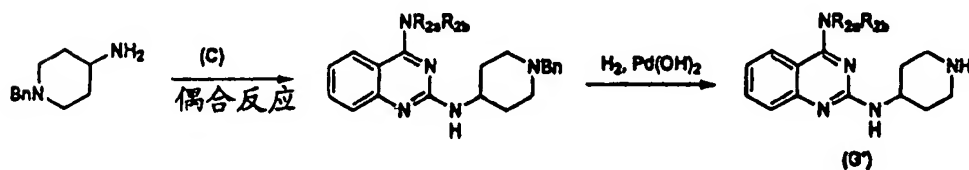
式(F')化合物可以用流程 19 介绍的式(D')化合物按照流程 20 的方法制备。根据流程 5 的方法用式(D')化合物可以获得式(F')化合物。

### 流程 20



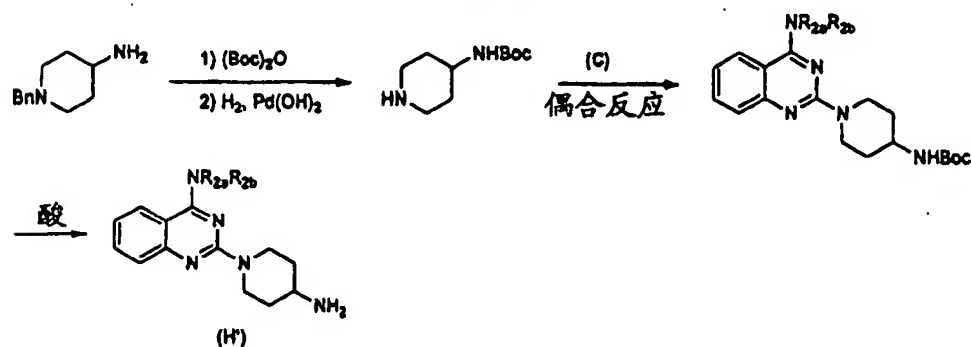
5 式(G')化合物可以根据流程 5 介绍的方法用市售 1-苄基-哌啶-4-基胺作初始原料制备(流程 21)。

### 流程 21



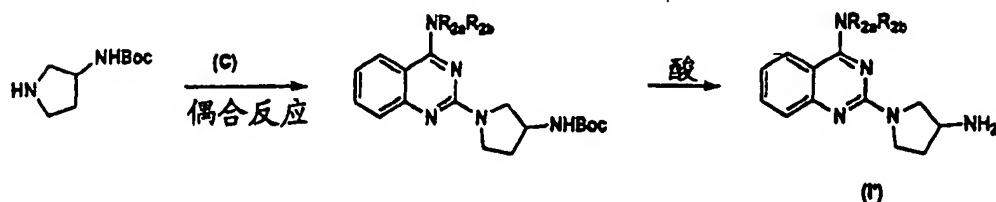
10 式(H')化合物可以如流程 22 所示制备。将市售 1-苄基-哌啶-4-基胺的胺保护为氨基甲酸叔丁酯。通过氢还原反应脱去苄基保护基团得到胺。根据流程 3 的方法用所得胺可以获得式(H')化合物。

### 流程 22



式(I')化合物可以根据流程 3 介绍的方法用市售吡咯烷-3-基-氨基甲酸叔丁酯作初始原料制备(流程 23)。

### 流程 23

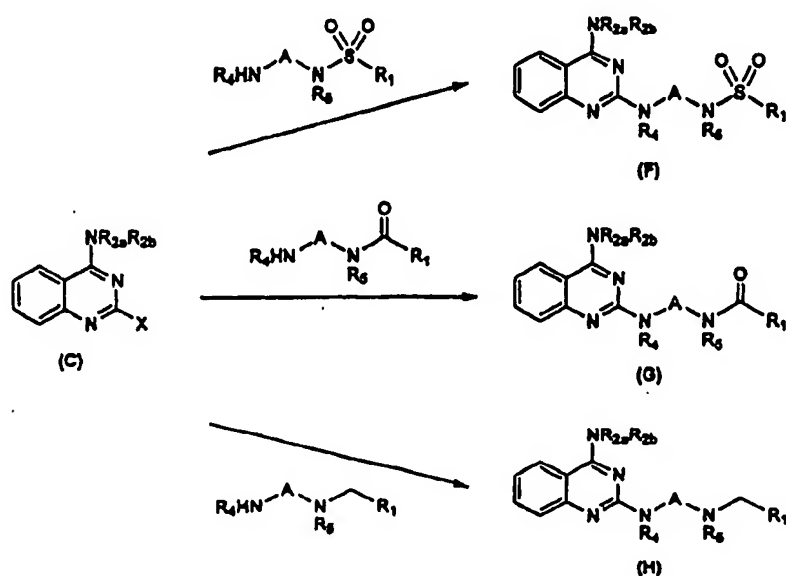


5

或者, 本发明的新磺酰胺(F)、新酰胺(G)和新胺(H)直接用流程 1 中合成的喹唑啉中心部分(C)按照流程 24 的方法制备。用或不用碱在惰性溶剂中进行此偶合反应。所述碱包括碱金属碳酸盐(优选碳酸钠或碳酸钾等)、碱金属氢氧化物(优选氢氧化钠等)或叔胺(优选 N,N-二异丙基乙胺、三乙胺或 N-甲基吗啉等)。惰性溶剂包括低级烷基醇溶剂(优选甲醇、乙醇、2-丙醇或丁醇等)或酰胺溶剂(优选 N,N-二甲基甲酰胺或 1-甲基-吡咯烷-2-酮等)。反应温度范围为约 50℃ 至 200℃, 优选约 80℃ 至 180℃。此反应还可在微波条件下进行。

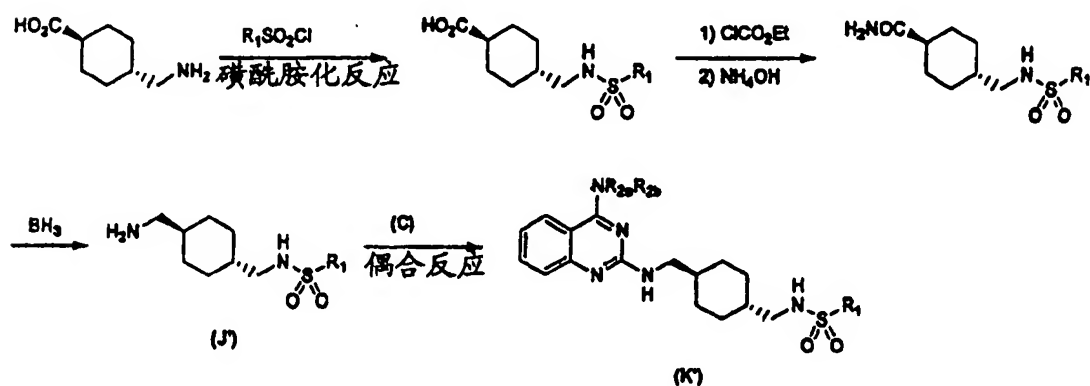
10

### 流程 24



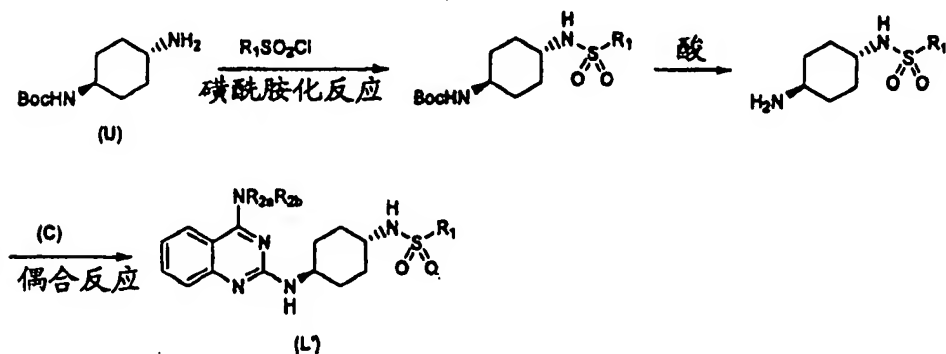
式(K')化合物可以如流程 25 所示制备。市售反式-4-氨基甲基-环己烷甲酸与磺酰氯( $R_1SO_2Cl$ )反应得到磺酰胺。经由混酐将羧酸转化为酰胺。通过硼烷还原反应将酰胺还原为胺(J')。胺与流程 1 中合成的喹唑啉中心部分(C)的偶合反应得到本发明的新磺酰胺(K')。

### 流程 25



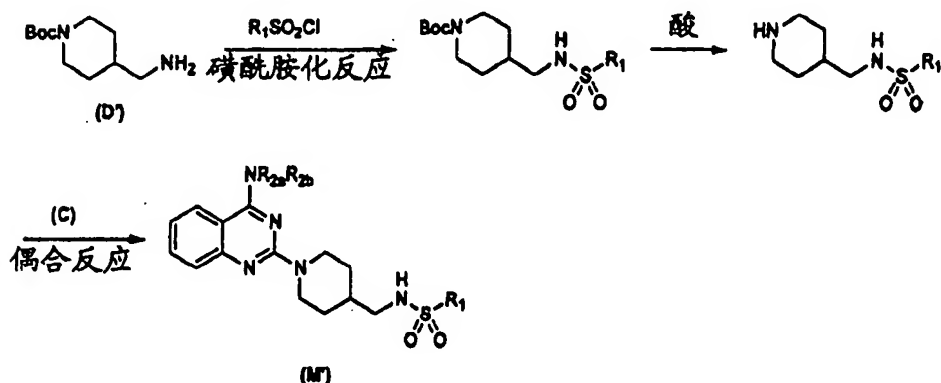
式(L')化合物可以用流程 12 介绍的式(U)化合物按照流程 26 的方法反应。将胺(U)与磺酰氯( $R_1SO_2Cl$ )反应获得磺酰胺。用酸脱去 Boc 保护基团得到胺。所得胺与流程 1 合成的喹唑啉中心部分(C)偶合得到本发明的新磺酰胺(L')。

### 流程 26



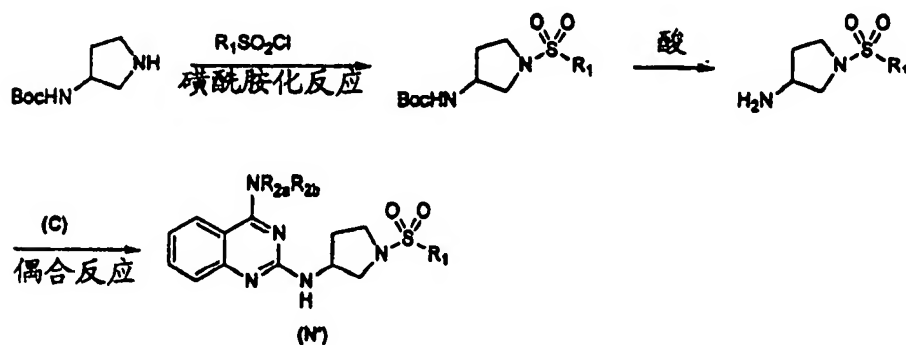
可以根据流程 26 介绍的方法用流程 19 的式(D')化合物作初始原料制备式(M')化合物(流程 27)。

### 流程 27



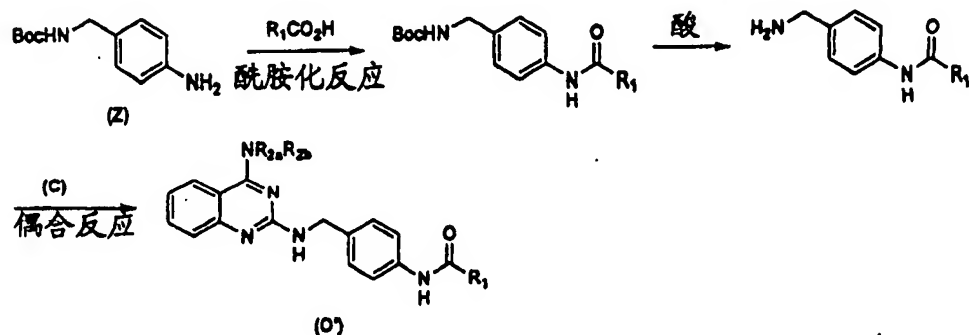
- 5 可以根据流程 26 介绍的方法用市售吡咯烷-3-基-氨基甲酸叔丁酯作初始原料制备式(N')化合物(流程 28)。

### 流程 28



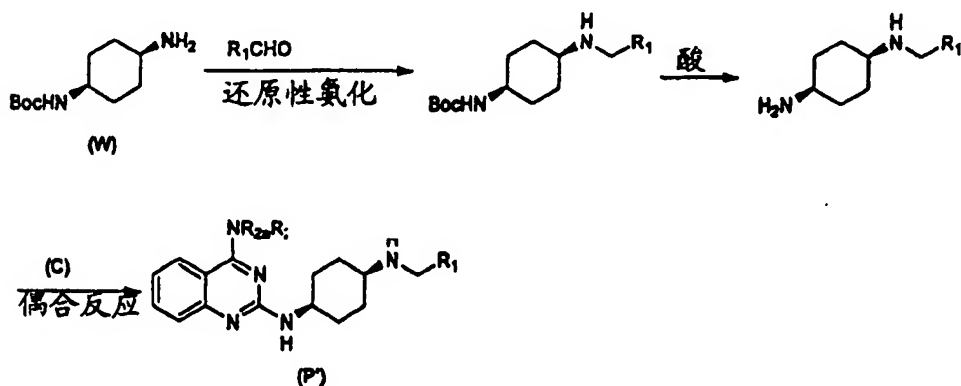
- 10 式(O)化合物可以用流程 16 介绍的式(Z)化合物按照流程 29 的方法制备。苯胺(Z)与羧酸( $R_1CO_2H$ )反应获得酰胺。用酸脱去 Boc 保护基团得到胺。将所得胺与流程 1 中合成的喹唑啉中心部分(C)偶合反应得到本发明的新磺酰胺(O')。

## 流程 29



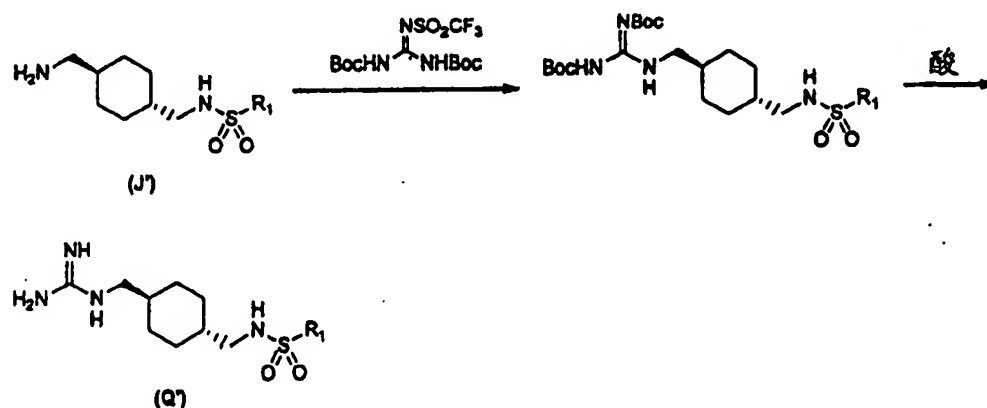
式(P')化合物可以如流程 30 所示制备。将流程 13 合成的胺(W)用醛( $R_1CHO$ )进行还原性氯化反应。用酸脱去 Boc 保护基团得到胺。将所得胺与流程 1 中合成的喹唑啉中心部分(C)偶合反应得到本发明的新胺(P')。

## 流程 30



流程 31 指出了本发明化合物(Q')的制备方法，其中式 I 的 Q 具有式 III 结构。将流程 25 合成的化合物(J')与(1-叔丁氧基羰基氨基-1-三氟甲磺酰基亚氨基-甲基)-氨基甲酸叔丁酯反应。用酸脱去 Boc 保护基团得到本发明的新胺(Q')。

## 流程 31



## 实施例

5 本发明化合物及其合成方法进一步通过以下实施例说明。以下实施例进一步详细说明本发明，但并不是将本发明限制于这些具体的实施例。以下实施例中提到“室温”是指所涉及的温度在 0℃至 40℃之间。

以下为本说明书中、特别是流程和实施例中使用的缩写词：

	<sup>1</sup> H NMR:	质子核磁共振谱
10	AcOH:	乙酸
	APCI:	大气压化学电离
	(Boc) <sub>2</sub> O:	二碳酸二叔丁酯
	BuLi:	丁基锂
	BuOH:	丁醇
15	CaCl <sub>2</sub> :	氯化钙
	CDCl <sub>3</sub> :	氘化氯仿
	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H:	三氟乙酸
	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> :	二氯甲烷
	CHCl <sub>3</sub> :	氯仿
20	CI:	化学电离
	CuCl:	氯化铜(I)

	D <sub>2</sub> O:	氧化氘
	DMAP:	4-二甲基氨基吡啶
	DMF:	N,N-二甲基甲酰胺
	DMSO:	二甲亚砜
5	EDC:	1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐
	ESI:	电喷雾电离
	Et <sub>2</sub> O:	乙醚
	EtOAc:	乙酸乙酯
	EtOH :	乙醇
10	FAB:	快速原子轰击
	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> :	硫酸
	HATU:	O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲 鎓-六氟磷酸盐
	HCHO:	甲醛
15	HCl:	氯化氢
	HOAt:	1-羟基-7-氮杂苯并三唑
	HOBt:	1-羟基苯并三唑
	HPLC:	高效液相色谱
	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> :	碳酸钾
20	KHSO <sub>4</sub> :	硫酸氢钾
	Me <sub>2</sub> NH:	二甲胺
	MeNH <sub>2</sub> :	甲胺
	MeOH:	甲醇
	MgSO <sub>4</sub> :	硫酸镁
25	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> :	碳酸钠
	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> ·10H <sub>2</sub> O:	硫酸钠十水合物
	NaBH(OAc) <sub>3</sub> :	三乙酰氧基硼氢化钠
	NaBH <sub>3</sub> CN:	氰基硼氢化钠

	NaBH <sub>4</sub> :	硼氢化钠
	NaHCO <sub>3</sub> :	碳酸氢钠
	NaN <sub>3</sub> :	叠氮化钠
	NaNO <sub>2</sub> :	亚硝酸钠
5	Pd(OH) <sub>2</sub> :	氢氧化钯
	Pd/C:	碳载钯
	POCl <sub>3</sub> :	三氯氧化磷
	PVP:	聚(4-乙烯基吡啶)
	PyBroP:	溴-三-吡咯烷基磷鎓六氟磷酸盐
10	SOCl <sub>2</sub> :	亚硫酸氯
	t-BuOH:	叔丁醇
	TFA:	三氟乙酸
	THF:	四氢呋喃
	WSC:	水溶性碳二亚胺
15	ZCl:	苄氧基羰基氯
	s:	单峰
	d:	双峰
	t:	三重峰
	q:	四重峰
20	dd:	双峰双峰
	dt:	双峰三重峰
	ddd:	双峰双峰双峰
	brs:	宽单峰
	m:	多重峰
25	J:	偶合常数
	Hz:	赫兹

高效液相色谱法的分析条件如下:

溶剂 A: 含 0.050% TFA 的水

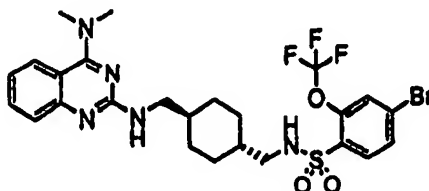


溶剂 B: 含 0.035% TFA 的乙腈

5-100% B, 5 min, 流速 3.5ml/min

### 实施例 1

5



10 反式-4-溴-N-{4-[(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-甲基]-环己基甲基}-  
2-三氟甲氧基-苯磺酰胺

步骤 A: 合成 2,4-二氯-喹唑啉

1H-喹唑啉-2,4-二酮(150 g, 925 mmol)的 POCl<sub>3</sub>(549 mL, 5.89 mol)  
悬浮液中加入二甲基-苯基-胺(123 mL, 962 mmol)。将混合物在回流  
下搅拌 7 hr, 然后浓缩。将溶液倾入冰水中, 水层用 CHCl<sub>3</sub> 萃取(三  
次)。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 然后用快速色谱法  
提纯(硅胶, 50%CHCl<sub>3</sub> 的己烷溶液至 10%EtOAc 的 CHCl<sub>3</sub> 溶液)获得  
浅黄色固体 2,4-二氯-喹唑啉(159g, 86%)。

CI MS m/e 199, M<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.27 (dt, J=  
20 8.3, 1.1 Hz, 1 H), 7.95-8.04(m, 2 H), 7.71-7.81(m, 1 H)。

步骤 B: 合成(2-氯-喹唑啉-4-基)-二甲基-胺

2,4-二氯-喹唑啉 (102 g, 530 mmol)的 THF (1.2 L)溶液冷却至 4  
℃, 加入 50% Me<sub>2</sub>NH 水溶液(139 mL, 1.33 mol)。在室温下搅拌混  
合物 80 min。用饱和碳酸氢钠水溶液碱化所得溶液(pH = 9), 水层用  
CHCl<sub>3</sub> 萃取(三次)。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 然后浓缩。  
将残余物悬浮于 50%Et<sub>2</sub>O 的己烷溶液(250 mL), 在室温下搅拌 30  
min。过滤收集固体, 用 50%乙醚的己烷溶液洗涤, 在 80℃干燥获得  
浅黄色固体(2-氯-喹唑啉-4-基)-二甲基-胺(104 g, 94%)。

ESI MS  $m/e$  207,  $M^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.00 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 7.73-7.78(m, 2 H), 7.68 (ddd,  $J=8.4, 6.9, 1.4$  Hz, 1 H), 3.41 (s, 6 H).

5      步骤 C: 合成反式-4-(叔丁氧基羰基氨基-甲基)-环己烷甲酸

向反式-4-氨基甲基-环己烷甲酸(150 g, 954 mmol)在 1.32 M 氢氧化钠水溶液(750 mL)的溶液加入  $t\text{-BuOH}$ (1680 mL)和  $(\text{Boc})_2\text{O}$ (215 g, 985 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 18 h。向反应混合物中加入  $\text{H}_2\text{O}$  (2.8 L), 在  $5^\circ\text{C}$  冷却。水层用饱和  $\text{KHSO}_4$  水溶液酸化( $\text{pH} = 3$ ),  
10 用  $\text{EtOAc}$  萃取(三次)。合并的有机层用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 然后减压干燥获得白色固体反式-4-(叔丁氧基羰基氨基-甲基)-环己烷甲酸(165 g, 67%)。

ESI MS  $m/e$  280,  $M+\text{Na}^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.60 (brs, 1 H), 2.98 (t,  $J=6.3$  Hz, 2 H), 2.19-2.33(m, 1 H), 1.99-2.11 (m, 2 H),  
15 1.77-1.90 (m, 2 H), 1.44 (s, 9 H), 1.34-1.52(m, 3 H), 0.86-1.05 (m, 2H)。

步骤 D: 合成反式-(4-羟基甲基-环己基甲基)-氨基甲酸叔丁酯

将反式-4-(叔丁氧基羰基氨基-甲基)-环己烷-甲酸(155 g, 603 mmol)的二氯甲烷(1.35 L)悬浮液在  $-65^\circ\text{C}$  冷却, 在  $-60^\circ\text{C}$  以下加入三乙胺(126 mL, 904 mmol)和氯甲酸乙酯(58 mL, 751 mmol)的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (200 mL)溶液。在  $0^\circ\text{C}$  搅拌反应混合物 50 min。混合物用饱和硫酸氢钾水溶液酸化( $\text{pH}=3$ ), 水层用  $\text{CHCl}_3$  萃取(三次)。合并的有机层用饱和碳酸钠水溶液和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后浓缩获得无色  
20 油状物。将以上油状物的 THF(1.5 L)溶液在  $-65^\circ\text{C}$  冷却, 加入  $\text{NaBH}_4$ (26.6 g, 703 mmol)和  $\text{MeOH}$  (45 mL)。在  $-40^\circ\text{C}$  搅拌混合物 25 min, 然后在  $4^\circ\text{C}$  搅拌 3 h。混合物用饱和硫酸氢钾水溶液酸化( $\text{pH} = 3$ ), 水层用  $\text{EtOAc}$  萃取(三次)。合并的有机层用饱和碳酸钠水溶液和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后浓缩, 再用快速色谱法提纯(硅

胶, 含 17% MeOH 的  $\text{CHCl}_3$ ) 获得白色固体反式-(4-羟基甲基-环己基甲基)-氨基甲酸叔丁酯(123 g, 84%)。

ESI MS  $m/e$  266,  $\text{M}+\text{Na}^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.59 (brs, 1 H), 3.46 (d,  $J=6.4$  Hz, 2 H), 2.98 (t,  $J=6.3$  Hz, 2 H), 1.75-1.94(m, 4 H), 1.45 (s, 9 H), 1.24-1.70 (m, 3 H), 0.81-1.12 (m, 4 H).

#### 步骤 E: 合成反式-(4-叠氮基甲基-环己基甲基)-氨基甲酸叔丁酯

将反式-(4-羟基甲基-环己基甲基)-氨基甲酸叔丁酯(123 g, 505 mmol)的吡啶(1 L)溶液在  $4^\circ\text{C}$  冷却, 在  $10^\circ\text{C}$  以下加入对甲苯磺酰氯(125 g, 657 mmol)的吡啶(200 ml)溶液。在室温下搅拌混合物 15 h, 然后浓缩。在用 EtOAc 和  $\text{H}_2\text{O}$  溶解后, 分离出有机层。水层用 EtOAc 萃取(三次), 合并的有机层用  $\text{H}_2\text{O}$  洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后浓缩获得浅黄色油状物。以上油状物的 DMF(1.6 L)溶液中加入  $\text{NaN}_3$ (98.8 g, 1.52 mol)。在室温下搅拌反应混合物 14 h, 然后浓缩。在用  $\text{CHCl}_3$  和饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液溶解后, 分离出有机层。水层用  $\text{CHCl}_3$  萃取(三次), 合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 然后用快速色谱法提纯(硅胶, 17% EtOAc 的己烷溶液)获得无色油状反式-(4-叠氮基甲基-环己基甲基)-氨基甲酸叔丁酯(124 g, 91%)。

ESI MS  $m/e$  291,  $\text{M}+\text{Na}^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.59 (brs, 1 H), 3.13 (d,  $J=6.5$  Hz, 2 H), 2.98 (t,  $J=6.4$  Hz, 2 H), 1.70-1.90(m, 4 H), 1.44 (s, 9 H), 1.25-1.65(m, 2 H), 0.87-1.07(m, 4 H).

#### 步骤 F: 合成反式-(4-氨基甲基-环己基甲基)-氨基甲酸叔丁酯

将氢化铝锂(2.76 g, 72.6 mmol)的 THF (225 mL)悬浮液在  $0^\circ\text{C}$  冷却, 在 1 h 内加入反式-(4-叠氮基甲基-环己基甲基)-氨基甲酸叔丁酯(15.0 g, 55.9 mmol)的 THF (75 mL)溶液。在室温下搅拌反应混合物 6 h。反应物用  $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$  猝灭, 通过硅藻土垫过滤, 然后浓缩。残余物用快速色谱法提纯(硅胶, 50% MeOH 的  $\text{CHCl}_3$  溶液)获得浅黄色油状反式-(4-氨基甲基-环己基甲基)-氨基甲酸叔丁酯(12.3 g,

91%).

ESI MS  $m/e$  243,  $M+H^+$ ;  $^1H$  NMR (300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  4.60 (brs, 1 H), 2.97 (t,  $J=6.3$  Hz, 2 H), 2.53(d,  $J=6.4$  Hz, 2 H), 1.70-1.92(m, 4 H), 1.44 (s, 9 H), 1.08-1.54(m, 4 H), 0.81-1.02(m, 4 H).

5

步骤 G: 合成反式-{4-[(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-甲基]-环己基甲基}-氨基甲酸叔丁酯

10 将(2-氯-噻唑啉-4-基)-二甲基-胺(15.2 g, 73.3 mmol)和反式-(4-氨基甲基-环己基甲基)-氨基甲酸叔丁酯(14.8 g, 61.0 mmol)的 2-丙醇(80 mL)混合物在回流下搅拌 4 天, 倾入饱和碳酸氢钠水溶液中, 水层用三氯甲烷萃取(三次)。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 然后用快速色谱法提纯(NH-硅胶, 33% EtOAc 的己烷溶液)获得浅黄色固体反式-{4-[(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-甲基]-环己基甲基}-氨基甲酸叔丁酯(20.4 g, 81%)。

15 ESI MS  $m/e$  414,  $M+H^+$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.81 (d,  $J=8.2$  Hz, 1 H), 7.40-7.52(m, 2 H), 6.98-7.06 (m, 1 H), 4.93 (brs, 1 H), 4.59 (brs, 1 H), 3.35 (t,  $J=6.2$  Hz, 2 H), 3.26 (s, 6 H), 2.97 (t,  $J=6.2$  Hz, 2H), 1.72-1.95(m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.30-1.62(m, 2H), 0.84-1.12(m, 4H)。

20

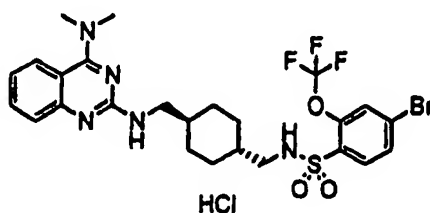
步骤 H: 合成反式-4-溴-N-{4-[(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-甲基]-环己基甲基}-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺盐酸盐

25 反式-{4-[(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-甲基]环己基甲基}-氨基甲酸叔丁酯(3.84 g, 9.28 mmol)的 EtOAc(50 mL)悬浮液中加入 4 M 氯化氢的 EtOAc(38 mL)溶液。在室温下搅拌混合物 40 min, 然后浓缩获得白色固体。固体的二氯甲烷(50mL)悬浮液中加入二异丙基乙胺(6.46 mL, 37.1 mmol)。将混合物在 4℃冷却, 在 5℃以下加入 4-溴-2-三氟甲氧基-苯磺酰氯(3.31 g, 9.75 mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液。在 4℃搅拌反应混合物 1.5 h。反应物用饱和碳酸氢钠水溶液猝

灭。水层用  $\text{CHCl}_3$  萃取(三次)。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 然后用快速色谱法提纯(NH-硅胶, 20% EtOAc 的己烷溶液)获得浅黄色固体反式-4-溴-N-{4-[(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-甲基]-环己基甲基}-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺(3.45 g, 60%)。

- 5 ESI MS  $m/e$  616,  $M+H^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.89 (d,  $J=8.9$  Hz, 1 H), 7.81 (d,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 7.35-7.61(m, 4 H), 7.02 (t,  $J=6.8$  Hz, 1 H), 4.96 (brs, 1 H), 3.35(t,  $J=6.1$ Hz, 2H), 3.26 (s, 6 H), 2.79 (d,  $J=6.7$  Hz, 2 H), 1.32-1.98(m, 6 H), 0.72-1.12(m, 4 H).

## 10 实施例 2



反式-4-溴-N-{4-[(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-甲基]-环己基甲基}-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺盐酸盐

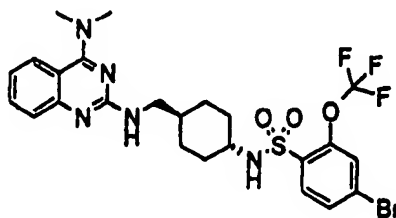
- 15 步骤 A: 合成反式-4-溴-N-{4-[(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-甲基]-环己基甲基}-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺盐酸盐

实施例 1 步骤 H 获得的反式-4-溴-N-{4-[(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-甲基]-环己基甲基}-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺(3.45 g, 5.61 mmol)的 EtOAc(100mL)溶液用冰浴冷却, 加入 4M 氯化氢的 EtOAc(1.66 mL)溶液。在室温下搅拌混合物 1 h, 然后浓缩获得白色固体。固体用 16% EtOH 的  $\text{Et}_2\text{O}$  溶液重结晶, 减压干燥获得白色固体反式-4-溴-N-{4-[(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-甲基]-环己基甲基}-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺盐酸盐(2.76g, 75%)。

- 25 ESI MS  $m/e$  616,  $M+H^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.50 (brs, 1H), 8.42 (t,  $J=6.0$  Hz, 1 H), 7.86-7.94 (m, 2 H), 7.51-7.68 (m, 4H),

7.21-7.28 (m, 1 H), 4.83 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 3.51 (s, 6 H), 3.35 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.78(t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 1.73-1.95 (m, 4H), 1.35-1.65 (m, 2H), 0.81-1.12 (m, 4H)。

### 5 实施例 3



反式-4-溴-N-{4-[(4-二甲基氨基-喹啉-2-基氨基)-甲基]-环己基}-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺

步骤 A: 合成反式-[4-(叔丁氧基羰基氨基-甲基)-环己基]-氨基甲酸苄基酯

反式-4-氨基甲基-环己烷甲酸(15.0 g, 95.4 mmol)的  $\text{CHCl}_3$ (150 mL) 悬浮液中依次加入 1 M 氢氧化钠水溶液(150 mL)和  $(\text{Boc})_2\text{O}$ (21.9 g, 100 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 15 h, 然后在三氯甲烷和水间分配。水层用饱和硫酸氢钾水溶液酸化( $\text{pH} = 3$ ), 用三氯甲烷萃取(三次)。合并的有机层用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后浓缩获得白色固体。以上固体的苯(75 mL)悬浮液中加入叠氮磷酸二苯酯(16.2 g, 58.9 mmol)和三乙胺(5.94 g, 58.7 mmol)。在回流下搅拌反应混合物 3 h (注意!反应中大量放热)。加入苄基醇(6.65 g, 61.5 mmol), 在回流下搅拌反应混合物 24 h, 浓缩。在用  $\text{EtOAc}$  和水溶解后, 分离出有机层。水层用  $\text{EtOAc}$  萃取(两次), 合并的有机层用 1 M 硫酸氢钾水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 然后用快速色谱法提纯(硅胶, 33%  $\text{EtOAc}$  的己烷溶液)获得白色固体。将以上固体的  $\text{Et}_2\text{O}$  悬浮液在室温下搅拌 30 min, 然后过滤。滤液用乙醚洗涤, 减压干燥获得白色固体反式-[4-(叔丁氧基羰基氨基-甲基)-环己基]-氨基甲酸苄基酯(17.4 g, 50%)。

ESI MS  $m/e$  385,  $M+Na^+$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.22-7.41(m, 5 H), 5.09 (s, 2 H), 4.20-4.68(m, 2 H), 3.23-3.60 (m, 1 H), 2.96 (t, 2 H,  $J=6.4$  Hz), 1.62-2.18(m, 4 H), 1.44 (s, 9 H), 1.30-1.60(m, 1 H), 0.90-1.23(m, 4 H).

5

**步骤 B: 合成反式-(4-氨基甲基-环己基)-氨基甲酸苄基酯盐酸盐**

反式-[4-(叔丁氧基羰基氨基-甲基)-环己基]-氨基甲酸苄基酯(4.00 g, 11.0 mmol)的 EtOAc (40 mL)悬浮液中加入 4 M 氯化氢的 EtOAc 溶液(10 mL)。向反应混合物中加入  $CHCl_3$ (10mL), 在室温下搅拌混合物 3 h。反应混合物中加入 4M 氯化氢的 EtOAc 溶液(20 mL), 在室温下搅拌混合物 1.5 h, 过滤, 用 EtOAc 洗涤, 然后减压干燥获得白色固体反式-(4-氨基甲基-环己基)-氨基甲酸苄基酯盐酸盐(2.96 g, 90%)。

ESI MS  $m/e$  263,  $M(\text{游离})+H^+$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.12 (brs, 3 H), 7.25-7.40(m, 5 H), 7.21 (d, 1 H,  $J=7.8$  Hz), 5.00 (s, 2 H), 3.17-3.30 (m, 1H), 2.62 (d, 2 H,  $J=7.0$  Hz), 1.64-1.88(m, 4 H), 1.42-1.60(m, 1 H), 0.90-1.21(m, 4 H).

**步骤 C: 合成反式-{4-[(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-甲基]-环己基}-氨基甲酸苄基酯**

将(2-氯-喹唑啉-4-基)-二甲基-胺(1.50 g, 7.22 mmol)和反式-(4-氨基甲基-环己基)-氨基甲酸苄基酯盐酸盐(2.59 g, 8.67 mmol)的 2-丙醇 (15 mL)混合物在回流下搅拌 8 天, 再溶于  $CHCl_3$  和 MeOH。将混合物倾入饱和碳酸氢钠水溶液中, 水层用  $CHCl_3$  萃取(三次)。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 然后用快速色谱法提纯(NH-硅胶, 33% EtOAc 的己烷溶液)获得浅黄色固体反式-{4-[(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-甲基]-环己基}-氨基甲酸苄基酯(1.20 g, 38%)。

ESI MS  $m/e$  434,  $M+H^+$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.76-7.82(m, 1 H), 7.40-7.50(m, 2 H), 7.25-7.40(m, 5 H), 6.95-7.04(m,

1 H), 5.08 (s, 2 H), 4.82-5.05(m, 1 H), 4.40-4.70(m, 1 H), 3.40-3.60(m, 1 H), 3.35 (t, 2 H, J= 6.3 Hz), 3.26 (s, 6 H), 1.96-2.18 (m, 2 H), 1.80-1.96(m, 2 H), 1.45-1.61(m, 1 H), 1.00-1.20(m, 4 H).

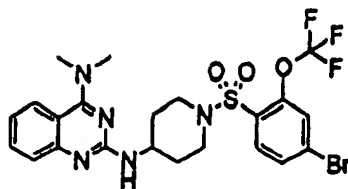
5      步骤 D: 合成反式-4-溴-N-{4-[(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-甲基]-环己基}-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺

反式-{4-[(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-甲基]-环己基}-氨基甲酸苄基酯(500 mg, 1.15 mmol)的 MeOH(5 mL)悬浮液中加入 5% Pd/C (50 mg)。将混合物在室温氢气气氛下搅拌 2 h, 在 50℃搅拌 8 h, 然后在室温搅拌 10.5 h, 过滤, 再浓缩获得无色油状物。以上油状物的二氯甲烷(5 mL)溶液中加入二异丙基乙胺(420  $\mu$ L, 2.41 mmol)。将混合物冷却至 4℃, 在 5℃以下加入 4-溴-2-三氟甲氧基-苯磺酰氯(431 mg, 1.27 mmol)的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2 mL)溶液。在 4℃搅拌反应混合物 1.5 h。反应物用饱和碳酸氢钠水溶液猝灭。水层用 CHCl<sub>3</sub> 萃取(三次)。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 然后用快速色谱法提纯(NH-硅胶, 33%-50% EtOAc 的己烷溶液)获得浅黄色固体反式-4-溴-N-{4-[(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-甲基]-环己基}-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺 (560 mg, 81%)。

ESI MS m/e 602, M+H<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.90 (d, 1 H, J= 8.9 Hz), 7.80 (dd, 1 H, J= 8.4, 0.9 Hz), 7.38-7.58 (m, 4 H), 7.01 (ddd, 1 H, J= 8.4, 6.7, 1.6 Hz), 4.85-5.04 (m, 1 H), 3.31 (t, 2H, J= 6.3 Hz), 3.24 (s, 6 H), 3.07-3.20 (m, 1 H), 1.70-1.90 (m, 4 H), 1.42-1.58 (m, 1 H), 0.90-1.28 (m, 4 H).



## 实施例 4



**N<sup>2</sup>-[1-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯磺酰基)-哌啶-4-基]-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基-喹唑啉-2,4-二胺**

5      **步骤 A: 合成 N<sup>2</sup>-(1-苄基-哌啶-4-基)-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基-喹唑啉-2,4-二胺**

按照实施例 1 步骤 G 的方法获得标题化合物。

ESI MS m/e 362, M+H<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.80 (d, J= 7.6 Hz, 1 H), 7.20-7.52(m, 7 H), 6.97-7.05(m, 1 H), 4.74-4.90 (m, 1 H), 3.90-4.05 (m, 1 H), 3.53 (s, 2 H), 3.26 (s, 6 H), 2.78-2.90 (m, 10 2 H), 2.02-2.24(m, 4 H), 1.48-1.62(m, 2 H).

**步骤 B: 合成 N<sup>2</sup>-[1-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯磺酰基)-哌啶-4-基]-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基-喹唑啉-2,4-二胺**

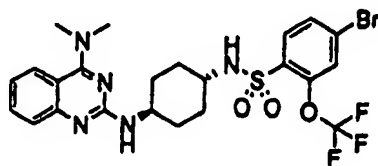
N<sup>2</sup>-(1-苄基-哌啶-4-基)-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基-喹唑啉-2,4-二胺(500 mg, 15 1.38 mmol)的 MeOH (5 mL)溶液中加入 20% Pd(OH)<sub>2</sub>(100mg)。将混合物在室温氢气氛下搅拌 1.5 h, 在 50℃搅拌 8 h, 在室温搅拌 16.5 h, 通过硅藻土垫过滤, 然后浓缩。残余物的二氯甲烷(5 mL)溶液中加入二异丙基乙胺(510 μL, 2.93 mmol)。将混合物冷却至 4℃, 在 5℃以下加入 4-溴-2-三氟甲氧基-苯磺酰氯(493 mg, 1.45 mmol)的二氯甲烷(2 20 mL)溶液。在 4℃搅拌反应混合物 2 h。反应物用饱和碳酸氢钠水溶液猝灭。水层用 CHCl<sub>3</sub> 萃取(三次)。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 然后用快速色谱法提纯(NH-硅胶, 33% EtOAc 的己烷溶液)获得浅黄色固体 N<sup>2</sup>-[1-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯磺酰基)-哌啶-4-基]-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基-喹唑啉-2,4-二胺(339 mg, 43%)。

25      ESI MS m/e 596, M+Na<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.87 (d,

$J = 8.2$  Hz, 1 H), 7.81 (dd,  $J = 8.3, 1.0$  Hz, 1 H), 7.36-7.61(m, 4 H), 7.04 (ddd,  $J = 8.3, 6.8, 1.4$  Hz, 1 H), 4.77 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 3.97-4.14(m, 1 H), 3.68-3.86(m, 2 H), 3.25 (s, 6 H), 2.87-3.01(m, 2 H), 2.10-2.23(m, 2 H), 1.51-1.70(m, 2 H).

5

### 实施例 5



反式-4-溴-N-[4-(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-环己基]-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺

#### 10 步骤 A: 合成反式-(4-氨基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯

在 4 小时内向反式-环己烷-1,4-二胺(15.0 g, 131 mmol)的 1,4-二噁烷(85mL)溶液滴加(Boc)<sub>2</sub>O(3.61 g, 16.5 mmol)。在室温下搅拌混合物 19 h, 然后浓缩。残余物中加入 H<sub>2</sub>O, 过滤除去不溶物。用 CHCl<sub>3</sub> 萃取滤液(三次)。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩获得白色固体反式-(4-氨基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯(3.15 g, 基于二胺的收率 11%, 基于(Boc)<sub>2</sub>O 的收率 89%)。

15

ESI MS  $m/e$  215,  $M+H^+$ ; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.43 (brs, 1 H), 3.36 (brs, 1 H), 2.57-2.70(m, 1 H), 1.78-2.04(m, 4 H), 1.44 (s, 9 H), 1.05-1.38 (m, 4 H)。

20

#### 步骤 B: 合成反式-[4-(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-环己基]-氨基甲酸叔丁酯

按照实施例 1 步骤 G 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  408,  $M+Na^+$ ; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.80 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 7.39-7.52(m, 2 H), 7.02 (ddd, 1 H,  $J = 8.3, 6.3, 1.9$  Hz, 1 H), 4.68-4.78(m, 1 H), 4.43 (brs, 1 H), 3.89 (brs, 1 H), 3.46

25

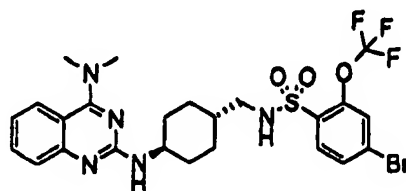
(brs, 1 H), 3.25 (s, 6 H), 2.15-2.24(m, 2 H), 1.97-2.10(m, 2 H), 1.45 (s, 9 H), 1.21-1.35(m, 4 H)。

步骤 C: 合成反式-4-溴-N-[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基]-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺

反式-[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基]氨基甲酸叔丁酯(500 mg, 1.30 mmol)的 EtOAc (5 mL)溶液中加入 4 M 氯化氢的 EtOAc 溶液(5 mL)。在室温下搅拌混合物 1 h, 然后浓缩获得白色固体。以上固体的二氯甲烷(7 mL)悬浮液中加入二异丙基乙胺(905  $\mu$ L, 5.20 mmol)。混合物冷却至 4 $^{\circ}$ C, 在 5 $^{\circ}$ C 以下加入 4-溴-2-三氟甲氧基-苯磺酰氯(462 mg, 1.36 mmol)的二氯甲烷(2 mL)溶液。在 4 $^{\circ}$ C 搅拌反应混合物 1.5 h。反应混合物中加入 4-溴-2-三氟甲氧基-苯磺酰氯(88 mg, 0.26 mmol)的二氯甲烷(0.5 mL)溶液, 将混合物在 4 $^{\circ}$ C 搅拌 1 h。反应混合物中加入二异丙基乙胺(230  $\mu$ L, 1.32 mmol), 将混合物在 4 $^{\circ}$ C 搅拌 1.5 h。反应物用饱和碳酸氢钠水溶液猝灭。水层用  $\text{CHCl}_3$  萃取(三次)。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 然后用快速色谱法提纯(NH-硅胶, 50% EtOAc 的己烷溶液)获得白色固体反式-4-溴-N-[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基]-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺(339 mg, 44%)。

ESI MS  $m/e$  588,  $\text{M}+\text{H}^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.92 (d,  $J=8.9$  Hz, 1 H), 7.80 (dd,  $J=8.3, 0.7$  Hz, 1 H), 7.37-7.59(m, 4 H), 6.99-7.06(m, 1 H), 4.64-4.75(m, 1 H), 3.78-3.94(m, 1 H), 3.17-3.30(m, 7 H), 2.09-2.20(m, 2 H), 1.85-1.97(m, 2 H), 1.12-1.47(m, 4 H)。

# 实施例 6



反式-4-溴-N-[4-(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-环己基甲基]-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺

## 5 步骤 A: 合成反式-(4-氨基-环己基甲基)-氨基甲酸叔丁酯

反式-[4-(叔丁氧基羰基氨基-甲基)-环己基]-氨基甲酸苄基酯(4.00 g, 11.0 mmol)的 MeOH (40 mL)悬浮液中加入 5% Pd/C (400 mg)。将混合物在室温氢气氛下搅拌 1 h, 通过硅藻土垫过滤, 然后浓缩获得白色固体。将以上固体的己烷(15mL)悬浮液在室温下搅拌 30 min。过滤收集固体, 用己烷洗涤, 减压干燥获得白色固体反式-(4-氨基-环己基甲基)-氨基甲酸叔丁酯(2.52 g, 100%)。

ESI MS  $m/e$  229,  $M+H^+$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  4.56-4.88(m, 1 H), 3.00 (t,  $J=6.5$  Hz, 2 H), 2.54-2.65(m, 1 H), 1.70-1.94(m, 4 H), 1.44 (s, 9 H), 1.18-1.50(m, 1 H), 0.92-1.15(m, 4 H)。

## 15 步骤 B: 合成反式-[4-(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-环己基甲基]-氨基甲酸叔丁酯

按照实施例 1 步骤 G 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  422,  $M+Na^+$ ,  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ) 7.81 (d,  $J=7.9$  Hz, 1 H), 7.38-7.52(m, 2 H), 6.96-7.07(m, 1 H), 4.55-4.84(m, 2 H), 3.75-3.97(m, 1 H), 3.26 (s, 6 H), 3.01 (t,  $J=6.4$  Hz, 2H), 2.15-2.30(m, 2 H), 1.75-1.88(m, 2 H), 1.45 (s, 9 H), 1.35-1.54(m, 1 H), 1.00-1.30(m, 4 H)。

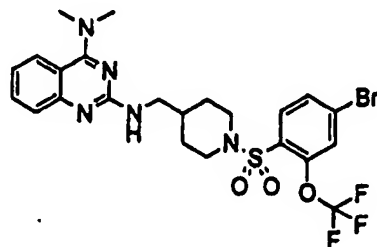
## 25 步骤 C: 合成反式-4-溴-N-[4-(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-环己基

### 甲基]-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺

反式-[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基甲基]-氨基甲酸叔丁酯(500 mg, 1.25 mmol)的 EtOAc(5 mL)悬浮液中加入 4 M 氯化氢的 EtOAc 溶液(5 mL)。在室温下搅拌混合物 1 h, 然后浓缩获得白色固体。以上固体的二氯甲烷(7 mL)悬浮液中加入二异丙基乙胺(905  $\mu$ L, 5.20 mmol)。将混合物冷却至 4℃, 在 5℃ 以下加入 4-溴-2-三氟甲氧基-苯磺酰氯(446 mg, 1.31 mmol)的二氯甲烷(2 mL)溶液。在 4℃ 搅拌反应混合物 1.5 h。反应混合物中加入 4-溴-2-三氟甲氧基-苯磺酰氯(85mg, 0.25 mmol)的二氯甲烷(0.5 mL)溶液, 在 4℃ 搅拌混合物 1 h。反应混合物中加入二异丙基乙胺(220  $\mu$ L, 1.26 mmol), 在 4℃ 搅拌混合物 1 h。反应物用饱和碳酸氢钠水溶液猝灭。水层用  $\text{CHCl}_3$  萃取(三次)。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 然后用快速色谱法提纯(NH-硅胶, 50% EtOAc 的己烷溶液)获得浅黄色固体反式-4-溴-N-[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基甲基]-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺(624 mg, 83%)。

ESI MS  $m/e$  602,  $M+H^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.89 (d,  $J=8.9$  Hz, 1 H), 7.80 (d,  $J=8.5$  Hz, 1 H), 7.39-7.60(m, 4 H), 7.04(ddd,  $J=8.2, 6.8, 1.6$  Hz, 1 H), 3.71-3.92(m, 1 H), 3.30 (s, 6 H), 2.85 (d,  $J=6.5$  Hz, 2 H), 2.10-2.22(m, 2 H), 1.70-1.86(m, 2 H), 1.37-1.53(m, 1 H), 0.98-1.32(m, 4 H)。

### 实施例 7



**N<sup>2</sup>-[1-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯磺酰基)-吡啶-4-基甲基]-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基-噻唑啉-2,4-二胺**

**步骤 A: 合成 4-氨基甲基-吡啶-1-甲酸叔丁酯**

5 C-吡啶-4-基-甲基胺(15.0 g, 131 mmol)的甲苯(165 mL)溶液中加入苯甲醛(13.9 g, 131 mmol), 在氮气下并用 Dean-Stark 捕集器, 将混合物在回流下搅拌 3 h, 然后用冰浴冷却。在 15 min 内向反应混合物滴加(Boc)<sub>2</sub>O(31.5 g, 144 mmol)。在室温下搅拌混合物 2.5 天, 然后浓缩。残余物中加入 1 M 硫酸氢钾水溶液, 在室温下搅拌混合物 7 h, 水层用 Et<sub>2</sub>O 洗涤(两次), 用氢氧化钠碱化, 用三氯甲烷萃取(5 次)。  
10 合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩。将沉淀悬浮于己烷(10mL), 在室温下搅拌悬浮液 10 min。过滤收集固体, 减压干燥获得白色固体 4-氨基甲基-吡啶-1-甲酸叔丁酯(25.8 g, 92%)。

ESI MS m/e 215, M+H<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.85-4.22 (m, 2 H), 2.90 (d, J= 6.8 Hz, 2 H), 2.50-2.80 (m, 2 H), 1.70-2.02 (m, 3 H), 1.45 (s, 9 H), 1.10-1.28 (m, 2 H)。  
15

**步骤 B: 合成 4-[(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-甲基]-吡啶-1-甲酸叔丁酯**

按照实施例 1 步骤 G 的方法获得标题化合物。

20 ESI MS m/e 386, M + H; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.81 (d, J= 8.4 Hz, 1 H), 7.41-7.53 (m, 2 H), 6.99-7.06 (m, 1 H), 5.16 (brs, 1 H), 4.00-4.20 (m, 2 H), 3.41 (t, J= 6.1 Hz, 2 H), 3.26 (s, 6 H), 2.60-2.77 (m, 2 H), 1.67-1.84 (m, 3 H), 1.45 (s, 9 H), 1.11-1.28 (m, 2 H)。

25

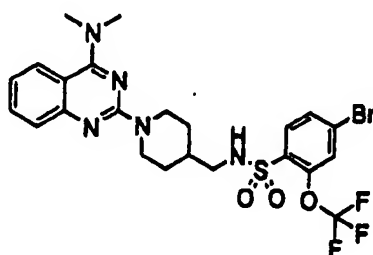
**步骤 C: 合成 N<sup>2</sup>-[1-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯磺酰基)-吡啶-4-基甲基]-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基-噻唑啉-2,4-二胺**

4-[(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-甲基]-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (500 mg, 1.30 mmol)的 EtOAc (5 mL)悬浮液中加入 4 M 氯化氢的

EtOAc 溶液(5 mL)。在室温下搅拌混合物 1 h, 然后浓缩获得白色固体。以上固体的二氯甲烷(5 mL)悬浮液中加入二异丙基乙胺(480  $\mu$ L, 2.76 mmol)。将混合物冷却至 4℃, 在 5℃以下加入 4-溴-2-三氟甲氧基-苯磺酰氯 (462 mg, 1.36 mmol)的二氯甲烷(2 mL)溶液。在 4℃搅拌反应混合物 3 h。反应物用饱和碳酸氢钠水溶液猝灭。水层用三氯甲烷萃取(三次)。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 然后用快速色谱法提纯(NH-硅胶, 14%-20% EtOAc 的己烷溶液)获得黄色固体 N<sup>2</sup>-[1-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯磺酰基)-哌啶-4-基甲基]-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基-喹唑啉-2,4-二胺(420 mg, 55%)。

ESI MS m/e 588, M+H<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.85 (d, J=8.9 Hz, 1 H), 7.81 (dd, J=8.7, 0.9 Hz, 1 H), 7.40-7.56 (m, 4 H), 7.04 (ddd, J=8.2, 6.7, 1.6 Hz, 1 H), 5.10-5.46 (brs, 1 H), 3.85(d, J=12.4 Hz, 2 H), 3.40 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 3.27 (s, 6 H), 2.56-2.67(m, 2 H), 1.64-1.91(m, 3 H), 1.23-1.43(m, 2 H)。

## 实施例 8



4-溴-N-[1-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基)-哌啶-4-基甲基]-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺

步骤 A: 合成 4-(苯氧基羰基氨基-甲基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯

4-氨基甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(7.00 g, 32.7 mmol)的 CHCl<sub>3</sub>(70 mL)溶液中加入三乙胺(3.64 g, 36.0mmol)。将所得溶液冷却至 4℃, 在 8℃以下于 15 min 内加入 ZCl(6.13 g, 35.9 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 18 h, 倾入饱和碳酸氢钠水溶液中。水层用 CHCl<sub>3</sub> 萃取(三

次), 用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 然后用快速色谱法提纯(硅胶, 33%-50% EtOAc 的己烷溶液)获得无色油状 4-(苄氧基羰基氨基-甲基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯(10.7 g, 94%).

ESI MS  $m/e$  371,  $M+Na^+$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.26-7.37(m, 5 H), 5.09 (s, 2 H), 4.84-5.01 (m, 1 H), 3.95-4.22 (m, 2 H), 2.98-3.16(m, 2 H), 2.66 (t,  $J=12.4$  Hz, 2 H), 1.58-1.72 (m, 3 H), 1.45 (s, 9 H), 0.98-1.18 (m, 2 H).

#### 步骤 B: 合成哌啶-4-基甲基-氨基甲酸苄基酯盐酸盐

4-(苄氧基羰基氨基-甲基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯(10.2 g, 29.3 mmol) 的 EtOAc (100 mL) 溶液用冰浴冷却, 加入 4M 氯化氢的 EtOAc 溶液(100 mL)。在室温下搅拌混合物 1 h, 然后浓缩。将残余物悬浮于己烷(30 mL), 在室温下搅拌混合物 30 min。过滤收集固体, 用己烷洗涤, 减压干燥获得白色固体哌啶-4-基甲基-氨基甲酸苄基酯盐酸盐(7.24 g, 87%).

ESI MS  $m/e$  271,  $M(\text{游离})+Na^+$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9.10 (brs, 2 H), 7.20-7.50 (m, 6 H), 5.02 (s, 2 H), 3.15-3.28 (m, 2 H), 2.68-3.02 (m, 4 H), 1.56-1.82 (m, 3 H), 1.20-1.52 (m, 2 H).

#### 步骤 C: 合成[1-(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基)-哌啶-4-基甲基]-氨基甲酸苄基酯

按照实施例 3 步骤 C 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  420,  $M+H^+$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.78 (d,  $J=8.2$  Hz, 1 H), 7.21-7.49 (m, 7 H), 6.95-7.04 (m, 1 H), 5.06-5.17 (m, 2 H), 4.83-4.98 (m, 3 H), 3.24 (s, 6 H), 3.00-3.16 (m, 2 H), 2.77-2.91 (m, 2 H), 1.58-1.97 (m, 3 H), 1.12-1.33 (m, 2 H).

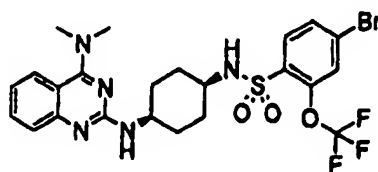
#### 步骤 D: 合成 4-溴-N-[1-(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基)-哌啶-4-基甲基]-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺



按照实施例 3 步骤 D 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  588,  $M+H^+$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.87 (d,  $J=8.7$  Hz, 1 H), 7.78 (d,  $J=8.2$  Hz, 1 H), 7.44-7.59 (m, 4 H), 6.97-7.06 (m, 1 H), 4.94-5.04 (m, 1 H), 4.89 (d,  $J=13.2$  Hz, 2 H), 3.25 (s, 6 H), 2.75-2.88 (m, 4 H), 1.64-1.82 (m, 3 H), 1.05-1.28 (m, 2 H).

## 实施例 9



顺式-4-溴-N-[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基]-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺

步骤 A: 合成顺式-(4-苄氧基羰基氨基-环己基)-氨基甲酸苄基酯

顺式-环己烷-1,4-二甲酸(25.0 g, 145 mmol)的苯(125 mL)悬浮液中加入叠氮磷酸二苄酯(81.9 g, 298 mmol)和三乙胺(30.1 g, 297 mmol)。在回流下搅拌反应混合物 2.5 h(注意!反应中大量放热)。加入苄基醇(32.2 g, 298 mmol), 将混合物在回流下搅拌 24 h。浓缩反应混合物, 将残余物溶于 EtOAc 和  $H_2O$ 。分离出有机层, 水层用 EtOAc 萃取(两次)。合并的有机层用 1M 硫酸氢钾水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 然后用快速色谱法提纯(硅胶, 33% EtOAc 的己烷溶液)获得无色油状顺式-(4-苄氧基羰基氨基-环己基)-氨基甲酸苄基酯(52.0 g, 94%)。

ESI MS  $m/e$  405,  $M+Na^+$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.15-7.40(m, 10 H), 5.07 (s, 4 H), 4.70-5.00(m, 2 H), 3.52-3.80(m, 2 H), 1.60-1.80(m, 4 H), 1.45-1.60(m, 4 H)。

步骤 B: 合成顺式-(4-氨基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯

顺式-(4-苄氧基羰基氨基-环己基)-氨基甲酸苄基酯(91.7 g, 240 mmol)的 MeOH (460 mL)溶液中加入 5% Pd/C(9.17 g)。在室温、氢气氮下搅拌反应混合物 2.5 天, 通过硅藻土垫过滤, 然后浓缩获得无色油状二胺。在 4 小时内向所得二胺的 MeOH (550 mL)溶液滴加(Boc)<sub>2</sub>O (6.59 g, 30.2 mmol)的 MeOH (80 mL)溶液。在室温下搅拌反应混合物 1.5 天, 然后浓缩。在用水溶解后, 水层用三氯甲烷萃取(三次)。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 然后浓缩获得无色油状顺式-(4-氨基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯(7.78 g, 15%, 粗制产物)。将水层浓缩, 残余物溶于 MeOH, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后浓缩获得回收的无色油状物二胺(32.9 g)。在 5 小时内向回收的二胺(32.9 g, 288 mmol)的 MeOH(660mL)溶液滴加(Boc)<sub>2</sub>O(6.29 g, 28.8 mmol)的 MeOH(80 mL)溶液。在室温下搅拌反应混合物 10 h, 然后浓缩。在用水溶解后, 水层用 CHCl<sub>3</sub> 萃取(三次)。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 然后浓缩获得无色油状物顺式-(4-氨基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯(8.16 g, 16%, 粗制产物)。将水层浓缩, 残余物溶于 MeOH, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后浓缩获得回收的无色油状物二胺(23.1 g)。在 4 小时内向回收的二胺(23.1 g, 202 mmol)的 MeOH (462mL)溶液滴加(Boc)<sub>2</sub>O(4.42 g, 20.3 mmol)的 MeOH (56 mL)溶液。在室温下搅拌反应混合物 3.5 天, 然后浓缩。在用水溶解后, 水层用三氯甲烷萃取(三次)。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 然后浓缩获得无色油状物顺式-(4-氨基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯(5.01 g, 基于初始原料的收率 10%)。将水层浓缩, 残余物溶于 MeOH, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后浓缩获得回收的无色油状物二胺(16.0 g)。在 4 小时内向回收的二胺(16.0 g, 140 mmol)的 MeOH (320 mL)溶液滴加(Boc)<sub>2</sub>O(3.06 g, 14.0 mmol)的 MeOH (40 mL) 溶液。在室温下搅拌反应混合物 13 h, 然后浓缩。在用水溶解后, 水层用三氯甲烷萃取(三次)。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 然后浓缩获得无色油状物顺式-(4-氨基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯(3.53 g, 基于初始原料的收率 7%)。将水层浓缩, 残余物溶于 MeOH,

用硫酸镁干燥, 过滤, 然后浓缩获得回收的无色油状物二胺(11.1 g)。

ESI MS  $m/e$  215,  $M+H^+$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  4.30-4.82(m, 1 H), 3.50-3.80(m, 1 H), 2.78-2.95(m, 1 H), 1.44 (s, 9H), 1.20-1.80(m, 8 H)。

5

**步骤 C: 合成顺式- $N^2$ -(4-氨基-环己基)- $N^4,N^4$ -二甲基-喹唑啉-2,4-二胺**

将实施例 1 步骤 B 获得的(2-氯-喹唑啉-4-基)-二甲基-胺(3.00 g, 14.4 mmol)和顺式-(4-氨基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯(3.72 g, 17.4 mmol)的 2-丙醇(10 mL)混合物在回流下搅拌 5.5 天, 倾入饱和碳酸氢钠水溶液中, 水层用  $CHCl_3$  萃取(三次)。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 快速色谱法提纯(NH-二氧化硅, 20% EtOAc 的己烷溶液)获得包含溶剂的无色油状物顺式-[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基]-氨基甲酸叔丁酯(5.44 g)。以上产物(5.44 g)的 EtOAc(10 mL)溶液中加入 4 M 氯化氢的 EtOAc 溶液(50 mL)。在室温下搅拌反应混合物 2 h, 然后浓缩。残余物用饱和碳酸氢钠水溶液碱化, 过滤收集沉淀获得白色固体顺式- $N^2$ -(4-氨基-环己基)- $N^4,N^4$ -二甲基-喹唑啉-2,4-二胺(2.26 g, 55%)。水层用三氯甲烷萃取(三次)。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 然后浓缩获得白色固体顺式- $N^2$ -(4-氨基-环己基)- $N^4,N^4$ -二甲基-喹唑啉-2,4-二胺(687 mg, 17%)。

20

ESI MS  $m/e$  285,  $M^+$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  7.86 (d,  $J=7.5$  Hz, 1 H), 7.47 (t,  $J=8.3$  Hz, 1 H), 7.29 (d,  $J=8.3$  Hz, 1 H), 7.01 (t,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 6.56 (d,  $J=7.5$  Hz, 1 H), 3.83-4.06(m, 1 H), 3.38-3.52(m, 1 H), 3.20 (s, 6 H), 1.22-1.82(m, 8 H)。

25

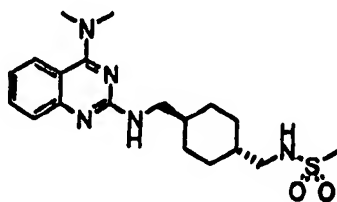
**步骤 D: 合成顺式-4-溴-N-[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基]-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺**

顺式- $N^2$ -(4-氨基-环己基)- $N^4,N^4$ -二甲基-喹唑啉-2,4-二胺(680 mg, 2.38 mmol)的二氯甲烷(7mL)悬浮液中加入二异丙基乙胺(620  $\mu$ L, 3.56 mmol)。混合物用冰浴冷却, 滴加 4-溴-2-三氟甲氧基-苯磺

酰氯(849 mg, 2.50 mmol)的二氯甲烷(3 mL)溶液。反应混合物在冰浴中搅拌 6.5 h。反应物用饱和碳酸氢钠水溶液猝灭。水层用  $\text{CHCl}_3$  萃取(三次)。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 然后用快速色谱法提纯(NH-硅胶, 33% EtOAc 的己烷溶液)获得浅黄色固体顺式-4-溴-N-[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基]-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺(782 mg, 56%)。

ESI MS  $m/e$  588,  $\text{M}^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.92 (d,  $J=8.9$  Hz, 1 H), 7.81 (dd,  $J=8.3, 1.2$  Hz, 1 H), 7.41-7.58 (m, 4 H), 7.04 (ddd,  $J=8.3, 6.6, 1.6$  Hz, 1 H), 4.00-4.12 (m, 1 H), 3.36-3.45 (m, 1 H), 3.31 (s, 6 H), 1.54-1.84 (m, 8 H)。

### 实施例 10



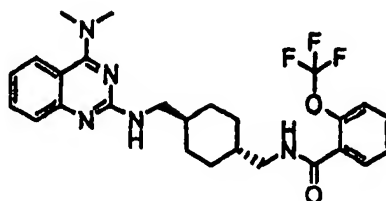
反式-N-{4-[(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-甲基]-环己基甲基}甲磺酰胺

步骤 A: 合成反式-N-{4-[(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-甲基]-环己基甲基}-甲磺酰胺

按照实施例 1 步骤 H 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  392,  $\text{M}+\text{H}^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.81 (d,  $J=7.8$  Hz, 1 H), 7.38-7.53 (m, 2 H), 7.02 (ddd,  $J=8.3, 6.6, 1.6$  Hz, 1 H), 5.07 (brs, 1 H), 4.61 (brs, 1 H), 3.36 (t,  $J=6.2$  Hz, 2 H), 3.27 (s, 6 H), 2.94 (s, 3 H), 2.91-3.01 (m, 2 H), 1.76-1.98 (m, 4 H), 1.37-1.64 (m, 2 H), 0.85-1.12 (m, 4 H)。

## 实施例 11



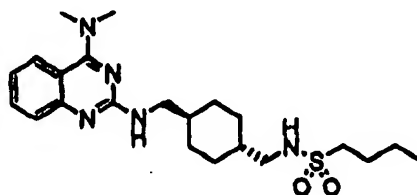
反式-N-{4-[(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-甲基]-环己基甲基}-2-三氟甲氧基-苯甲酰胺

5 步骤 A: 合成反式-N-{4-[(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-甲基]-环己基甲基}-2-三氟甲氧基-苯甲酰胺

实施例 1 步骤 G 获得的反式-{4-[(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-甲基]-环己基甲基}-氨基甲酸叔丁酯(800 mg, 1.93 mmol)的 EtOAc (10 mL)悬浮液中加入 4 M 氯化氢的 EtOAc 溶液(10 mL)。在室温下  
10 搅拌混合物 60 min, 然后浓缩获得白色固体。所得固体的二氯甲烷(10 mL) 悬浮液中加入二异丙基乙胺(706  $\mu$ L, 4.05 mmol)。将混合物在 4  $^{\circ}$ C 冷却, 在 5  $^{\circ}$ C 以下加入 2-(三氟甲氧基)苯甲酰氯(455 mg, 2.03 mmol)的二氯甲烷(4mL)溶液。在 4  $^{\circ}$ C 搅拌反应混合物 90 min。反应物用饱和碳酸氢钠水溶液猝灭。水层用  $\text{CHCl}_3$  萃取(三次)。合并的有机层用  
15 硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 然后用快速色谱法提纯(NH-硅胶, 33% EtOAc 的己烷溶液)获得浅黄色固体反式-N-{4-[(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-甲基]-环己基甲基}-2-三氟甲氧基-苯甲酰胺(772 mg, 80%)。

ESI MS m/e 502,  $\text{M}+\text{H}^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.90 (dd,  $J=7.4, 1.6$ , Hz, 1 H), 7.81 (d,  $J=8.1$  Hz, 1 H), 7.33-7.55(m, 4 H), 7.29 (d,  $J=8.8$ , Hz, 1 H), 6.96-7.08(m, 1 H), 6.55 (brs, 1 H), 4.97 (brs, 1 H), 3.28-3.43(m, 4 H), 3.26 (s, 6 H), 1.76-2.10(m, 4 H), 1.44-1.72(m, 2 H), 0.90-1.21(m, 4 H)。  
20

## 实施例 12



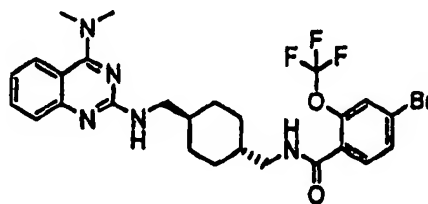
反式-N-{4-[(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-甲基]-环己基甲基}-丁烷-1-磺酰胺

5 步骤 A: 合成反式-N-{4-[(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-甲基]-环己基甲基}-丁烷-1-磺酰胺

按照实施例 1 步骤 H 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  434,  $M+H^+$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.81 (d,  $J=8.2$  Hz, 1 H), 7.35-7.54 (m, 2 H), 6.97-7.07 (m, 1 H), 4.41 (t,  $J=6.1$  Hz, 1 H), 3.36 (t,  $J=6.1$  Hz, 2 H), 3.27 (s, 6 H), 2.89-3.05 (m, 4 H), 1.71-1.97 (m, 6 H), 1.37-1.65 (m, 4 H), 0.82-1.12 (m, 7 H).

## 实施例 13



15 反式-4-溴-N-{4-[(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-甲基]-环己基甲基}-2-三氟甲氧基-苯甲酰胺

步骤 A: 合成 4-溴-2-三氟甲氧基-苯甲酰胺

将 4-溴-1-碘-2-三氟甲氧基-苯 (1.00 g, 2.72 mmol) 的 THF (15 mL) 溶液冷却至  $-78^\circ C$ , 滴加 2.66 M BuLi 的己烷溶液 (2.05 mL, 5.44 mmol)。在  $-78^\circ C$  搅拌反应混合物 1.5 h, 加入 N-甲酰基吗啉 (0.57 mL, 5.63 mmol)。将反应混合物在  $-78^\circ C$  搅拌 15 min, 在室温搅拌 80 min。反应物用 0.25 M 柠檬酸水溶液 (10 mL) 猝灭, 所得混合物用 EtOAc

萃取(三次)。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 然后用快速色谱法提纯(硅胶, 2%- 5% EtOAc 的己烷溶液)获得浅褐色固体 4-溴-2-三氟甲氧基-苯甲醛(560 mg, 77%)。

CI MS  $m/e$  269,  $M+H^+$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  10.33 (s, 1 H), 7.85 (d,  $J=8.1$  Hz, 1 H), 7.50-7.67 (m, 2 H).

#### 步骤 B: 合成 4-溴-2-三氟甲氧基-苯甲酸

将 4-溴-2-三氟甲氧基-苯甲醛(550 mg, 2.04 mmol)的 1,4-二噁烷(27mL)和水(9 mL)溶液在 4℃ 冷却。向溶液中加入氨基磺酸(296 mg, 3.05 mmol)和磷酸二氢钠二水合物(1.4 g, 8.98 mmol)。将混合物在 4℃ 搅拌 15 min。反应混合物中加入亚氯酸钠(238 mg, 2.63 mmol)的水(1.5 mL)溶液, 在 4℃ 搅拌 15 min。向反应混合物中加入  $Na_2CO_3$  (304 mg, 2.41 mmol), 在 4℃ 搅拌 15 min。混合物用浓 HCl 酸化(pH= 1), 水层用三氟甲烷萃取(三次)。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 然后用快速色谱法提纯(硅胶, 1%MeOH 的  $CHCl_3$  溶液)获得白色固体 4-溴-2-三氟甲氧基-苯甲酸(471 mg, 81%)。

ESI MS  $m/e$  284,  $M^+$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.98 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 7.53-7.62 (m, 2H)。

#### 20 步骤 C: 合成反式-4-溴-N-{4-[(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-甲基]-环己基甲基}-2-三氟甲氧基-苯甲酰胺

4-溴-2-三氟甲氧基-苯甲酸(454 mg, 1.59 mmol)的  $CH_2Cl_2$ (6 mL)溶液中加入 DMF(1.5  $\mu$ L, 0.02 mmol)和  $SOCl_2$  (158  $\mu$ L, 2.17mmol)。将混合物在回流下搅拌 1 h, 然后浓缩获得浅黄色油状酰氯。实施例 1 步骤 G 获得的反式-{4-[(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-甲基]环己基甲基}-氨基甲酸叔丁酯(624 mg, 1.51 mmol)的 EtOAc (10mL)悬浮液中加入 4 M 氯化氢的 EtOAc 溶液(8 mL)。在室温下搅拌混合物 40 min, 然后浓缩获得白色固体。所得固体的二氟甲烷(6 mL)悬浮液中加入二异丙基乙胺(552  $\mu$ L, 3.17 mmol)。在 4℃ 冷却混合物, 在 5℃

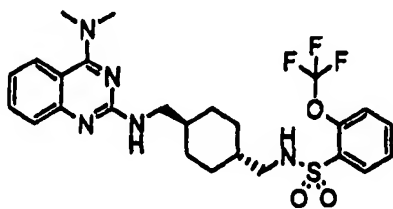
以下加入酰氯的二氯甲烷(6mL)溶液。在 4℃搅拌反应混合物 2.5 h。反应物用饱和碳酸氢钠水溶液猝灭。水层用 CHCl<sub>3</sub> 萃取(三次)。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 然后用快速色谱法提纯(NH 硅胶, 33% EtOAc 的己烷溶液)获得浅黄色固体反式-4-溴-N-{4-[(4-二

5 甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-甲基]-环己基甲基}-2-三氟甲氧基-苯甲酰胺(309 mg, 35%)。

ESI MS m/e 580, M+H<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.89 (d, J= 8.4 Hz, 1 H), 7.81 (d, J= 8.2 Hz, 1 H), 7.39-7.67(m, 4 H), 7.02 (ddd, J= 8.2, 6.4, 1.9 Hz, 1 H), 6.53 (brs, 1 H), 4.99 (brs, 1 H), 3.37 (t, J= 6.5 Hz, 2 H), 3.32 (t, J= 6.3 Hz, 2 H), 3.27 (s, 6 H), 1.76-2.02(m

10 4 H), 1.48-1.67 (m, 2 H), 0.94-1.16(m, 4 H)。

#### 实施例 14



15 反式-N-{4-[(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-甲基]-环己基甲基}-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺

步骤 A: 合成反式-N-{4-[(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-甲基]-环己基甲基}-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺

实施例 1 步骤 G 获得的反式-{4-[(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-甲基]-环己基甲基}-氨基甲酸叔丁酯(500 mg, 1.21 mmol)的 EtOAc (8 mL)悬浮液中加入 4 M 氯化氢的 EtOAc 溶液(7 mL)。在室温下搅拌混合物 40 min, 然后浓缩获得白色固体。所得固体的二氯甲烷(7 mL)悬浮液中加入吡啶(215 μL, 2.66 mmol)。在 4℃冷却混合物, 在 5℃以下加入 2-三氟甲氧基-苯磺酰氯(331 mg, 1.27 mmol)的二氯甲烷(2

20 mL)溶液。在 4℃搅拌反应混合物 2 h。反应物用饱和碳酸氢钠水溶

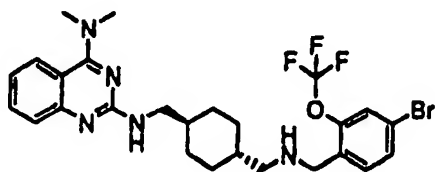
25



液猝灭。水层用  $\text{CHCl}_3$  萃取(三次)。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 然后用快速色谱法提纯(NH-硅胶, 20% EtOAc 的己烷溶液)获得浅黄色固体反式-N-{4-[(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-甲基]-环己基甲基}-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺(231 mg, 36%)。

5 ESI MS  $m/e$  538,  $M+H^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.03 (dd,  $J=8.0, 1.6$  Hz, 1 H), 7.81 (d,  $J=8.2$  Hz, 1 H), 7.57-7.66 (m, 1 H), 7.36-7.52 (m, 4 H), 7.02 (ddd,  $J=8.3, 6.5, 1.7$  Hz, 1 H), 4.94 (brs, 1 H), 4.66 (brs, 1 H), 3.34 (t,  $J=6.4$  Hz, 2 H), 3.26 (s, 6 H), 2.78 (t,  $J=6.2$  Hz, 2 H), 1.68-2.01(m, 4 H), 1.29-1.60(m, 2 H), 0.79-1.07 (m, 4 H).

### 实施例 15



15 反式-N<sup>2</sup>-{4-[(4-溴-2-三氟甲氧基-苄基氨基)-甲基]-环己基甲基}-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基-喹唑啉-2,4-二胺

步骤 A: 合成反式-N<sup>2</sup>-(4-氨基甲基-环己基甲基)-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基-喹唑啉-2,4-二胺

20 反式-{4-[(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-甲基]-环己基甲基}-氨基甲酸叔丁酯(20.1 g, 48.6 mmol)的 EtOAc (200 mL)悬浮液中加入 4 M 氯化氢的 EtOAc 溶液(200 mL)。在室温下搅拌混合物 90 min, 然后浓缩获得固体。固体用饱和碳酸氢钠水溶液碱化(pH = 9), 浓缩, 然后用快速色谱法提纯(NH 硅胶, 33% MeOH 的  $\text{CHCl}_3$  溶液)获得白色固体反式-N<sup>2</sup>-(4-氨基甲基环己基甲基)-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基-喹唑啉-2,4-二胺(14.7 g, 97%)。

25 ESI MS  $m/e$  314,  $M+H^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.81 (d,

$J = 8.2$  Hz, 1 H), 7.42-7.52(m, 2 H), 7.01(ddd,  $J = 8.2, 6.2, 0.9$  Hz, 1 H), 4.95 (brs, 1 H), 3.36 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2 H), 3.26 (s, 6 H), 2.52 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2 H), 1.75-1.96(m, 5 H), 1.48-1.66 (m, 1 H), 0.82-1.40 (m, 6 H).

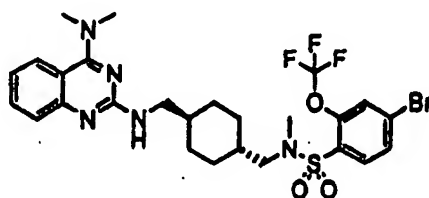
5

**步骤 B: 合成反式- $N^2$ -4-[(4-溴-2-三氟甲氧基-苄基氨基)-甲基]-环己基甲基}- $N^4, N^4$ -二甲基-喹唑啉-2,4-二胺**

反式- $N^2$ -(4-氨基甲基-环己基甲基)- $N^4, N^4$ -二甲基-喹唑啉-2,4-二胺 (500 mg, 1.59 mmol)的二氯甲烷(5 mL)溶液中加入实施例 13 步骤 A 获得的 4-溴-2-三氟甲氧基-苄醛(428 mg, 1.59 mmol)、乙酸(95 mg, 1.59 mmol)和  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (505 mg, 2.38mmol)。在室温下搅拌反应混合物 4 h。反应物用饱和碳酸氢钠水溶液猝灭。水层用  $\text{CHCl}_3$  萃取(三次)。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 然后用快速色谱法提纯(NH-硅胶, 50% EtOAc 的己烷溶液)获得浅黄色固体反式- $N^2$ -{4-[(4-溴-2-三氟甲氧基-苄基氨基)-甲基]-环己基甲基}- $N^4, N^4$ -二甲基-喹唑啉-2,4-二胺(783 mg, 89%)。

ESI MS  $m/e$  566,  $\text{M}+\text{H}^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.80 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 7.34-7.52 (m, 5 H), 7.01 (ddd,  $J = 8.3, 6.2, 2.0$  Hz, 1 H), 5.00 (brs, 1 H), 3.77 (s, 2 H), 3.36(t,  $J = 6.3$  Hz, 2 H), 3.26 (s, 6 H), 2.43 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2 H), 1.76-1.95(m, , 4 H), 1.34-1.65 (m, 2 H), 0.83-1.12 (m, 4 H).

### 实施例 16



25

反式-4-溴-N-{4-[(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-甲基]-环己基甲基}-N-甲基-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺

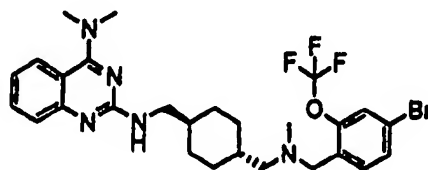
步骤 A: 合成反式-4-溴-N-{4-[(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-甲基]-环己基甲基}-N-甲基-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺

5 实施例 1 步骤 H 获得的反式-4-溴-N-{4-[(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-甲基]-环己基甲基}-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺(380 mg, 0.61 mmol)的 DMF (2 mL)溶液中加入 60%分散于油中的氢氧化钠(24.6 mg, 0.61 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 80 min。在 0℃冷却反应混合物, 加入碘代甲烷(38.3 μL, 0.61 mmol), 在室温下搅拌 3h。反应物  
10 用饱和碳酸氢钠水溶液猝灭。水层用 EtOAc 萃取(三次)。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 快速色谱法提纯(NH-硅胶, 25% EtOAc 的己烷溶液; 硅胶, 5%MeOH 的 CHCl<sub>3</sub> 溶液)获得浅黄色固体反式-4-溴-N-{4-[(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-甲基]-环己基甲基}-N-甲基-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺(268 mg, 69%)。

15 ESI MS m/e 630, M+H<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.88 (d, J= 9.2 Hz, 1 H), 7.81 (d, J= 8.4 Hz, 1 H), 7.41-7.57 (m, 4 H), 7.03 (ddd, J= 8.4, 6.3, 1.8 Hz, 1 H), 3.37 (t, J= 6.2 Hz, 2 H), 3.27 (s, 6 H), 2.97 (d, J= 7.5 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 1.73-1.97 (m, 4H), 1.46-1.66 (m, 2H), 0.83-1.12 (m, 4H)。

20

### 实施例 17



反式-N<sup>2</sup>-(4-[(4-溴-2-三氟甲氧基-苄基)-甲基-氨基]-甲基)-环己基甲基-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基-噻唑啉-2,4-二胺

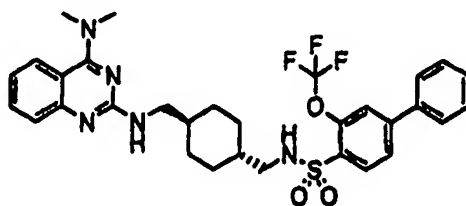
25 步骤 A: 合成反式-N<sup>2</sup>-(4-[(4-溴-2-三氟甲氧基-苄基)-甲基氨基]-甲

基)-环己基甲基)-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基-喹唑啉-2,4-二胺

实施例 15 步骤 B 获得的反式-N<sup>2</sup>-{4-[(4-溴-2-三氟甲氧基-苄基氨基)-甲基]-环己基甲基}-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基-喹唑啉-2,4-二胺(290 mg, 0.52 mmol)的二氯甲烷(3 mL)溶液中加入 37%甲醛水溶液(42 mg, 0.52 mmol)、乙酸(31 mg, 0.52 mmol)和 NaBH(OAc)<sub>3</sub>(165 mg, 0.78mmol)。在室温下搅拌反应混合物 19 h。反应物用饱和碳酸氢钠水溶液猝灭。水层用三氯甲烷萃取(三次)。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 然后用快速色谱法提纯(NH-硅胶, 25% EtOAc 的己烷溶液)获得浅黄色固体反式-N<sup>2</sup>-(4-{[(4-溴-2-三氟甲氧基-苄基)-甲基-氨基]-甲基}-环己基甲基)-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基-喹唑啉-2,4-二胺(153 mg, 51%)。

ESI MS m/e 580, M+H<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.81 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.34-7.53 (m, 5 H), 7.02 (ddd, J=8.3, 6.2, 2.0Hz, 1 H), 3.44 (s, 2 H), 3.36 (t, J=6.3 Hz, 2 H), 3.27 (s, 6 H), 2.14 (s, 3H), 2.11-2.18 (m, 2 H), 1.81-1.96(m, 4H), 1.36-1.66 (m, 2 H), 0.73-1.13 (m, 4 H)。

### 实施例 18



反式-N-{4-[(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-甲基]-环己基甲基}-3-三氟甲氧基-联苯基-4-磺酰胺

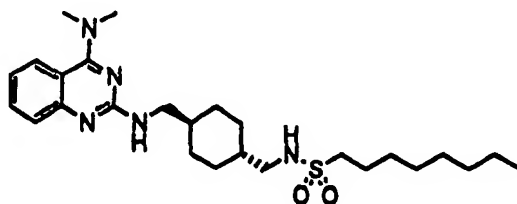
步骤 A: 合成反式-N-{4-[(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-甲基]-环己基甲基}-3-三氟甲氧基-联苯基-4-磺酰胺

实施例 1 步骤 H 获得的反式-4-溴-N-{4-[(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-甲基]-环己基甲基}-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺(122 mg, 0.198 mmol)的甲苯(2.7 mL)溶液中加入 MeOH(0.9 mL)、2 M 碳酸钾水溶液

(0.9 mL)、苯基硼酸(29.0 mg, 0.237 mmol)和四(三苯基膦)钯(23.0 mg, 0.02 mmol)。在 130℃ 搅拌反应混合物 10 h。将混合物倾入水中, 水层用三氯甲烷萃取(三次)。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 然后用快速色谱法提纯(NH-硅胶, 25% EtOAc 的己烷溶液; 硅胶, 9% MeOH 的  $\text{CHCl}_3$  溶液)获得白色固体反式-N-{4-[(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-甲基]-环己基甲基}-3-三氟甲氧基-联苯基-4-磺酰胺 (77 mg, 0.125 mmol)。

ESI MS  $m/e$  614,  $M+H^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.07 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 7.82 (d,  $J=8.8$  Hz, 1 H), 7.38-7.67 (m, 9 H), 7.03 (ddd,  $J=8.4, 6.2, 2.2$  Hz, 1 H), 5.11 (brs, 1 H), 4.71 (brs, 1 H), 3.35 (t,  $J=6.2$  Hz, 2 H), 3.27 (s, 6 H), 2.73-2.90 (m, 2 H), 1.67-2.03 (m, 4 H), 1.30-1.64 (m, 2 H), 0.75-1.16 (m, 4 H)。

### 实施例 19



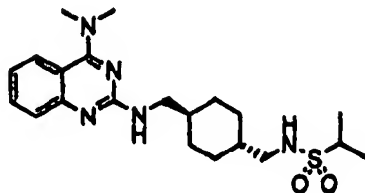
反式-N-{4-[(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-甲基]环己基甲基}-辛烷-1-磺酰胺

步骤 A: 合成反式-N-{4-[(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-甲基]-环己基甲基}-辛烷-1-磺酰胺

按照实施例 1 步骤 H 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  490,  $M+H^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.81 (d,  $J=7.8$  Hz, 1 H), 7.38-7.54 (m, 2 H), 7.02 (ddd,  $J=8.3, 6.6, 1.7$  Hz, 1 H), 5.01 (brs, 1 H), 4.45 (t,  $J=6.2$  Hz, 1 H), 3.36 (t,  $J=6.2$  Hz, 2 H), 3.26 (s, 6 H), 2.86-3.04 (m, 4 H), 1.70-1.96 (m, 6 H), 1.12-1.65 (m, 11 H), 0.76-1.11 (m, 8 H)。

## 实施例 20



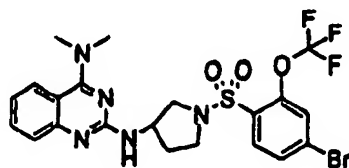
反式-N-{4-[(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-甲基]-环己基甲基}-丙烷  
5 -2-磺酰胺

步骤 A: 合成反式-N-{4-[(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-甲基]-环己  
基甲基}-丙烷-2-磺酰胺

实施例 15 步骤 A 获得的反式-N<sup>2</sup>-(4-氨基甲基-环己基甲基)-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-  
二甲基-喹唑啉-2,4-二胺(227 mg, 0.72 mmol)的二氯甲烷(4 mL)悬浮  
10 液中加入二异丙基乙胺(263  $\mu$ L, 1.51 mmol)。在 4℃ 冷却混合物, 在  
5℃ 以下加入 2-丙烷磺酰氯(108 mg, 0.76 mmol)的二氯甲烷(1 mL)溶  
液。在室温下搅拌反应混合物 12 h。反应物用饱和碳酸氢钠水溶液  
猝灭。水层用 CHCl<sub>3</sub> 萃取(三次)。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤,  
浓缩, 然后用快速色谱法提纯(NH-硅胶, 66% EtOAc 的己烷溶液)获  
15 得浅黄色固体反式-N-{4-[(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-甲基]-环  
己基甲基}-丙烷-2-磺酰胺(135 mg, 45%)。

ESI MS m/e 420, M+H<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.81 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.39-7.52 (m, 2 H), 7.02 (ddd, J=8.3, 6.5, 1.7 Hz, 1 H), 5.02 (brs, 1 H), 4.22 (t, J=6.2 Hz, 1 H), 3.36 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 3.27 (s, 6 H), 3.09-3.21(m, 1H), 2.97 (t, J=6.5 Hz, 2 H), 1.75-1.97(m, 4 H), 1.39-1.64(m, 2 H), 1.37 (d, J=6.8 Hz, 6 H), 0.85-1.12 (m, 4 H)。

## 实施例 21



**$N^2$ -[1-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯磺酰基)-吡咯烷-3-基]- $N^4,N^4$ -二甲基-噻唑啉-2,4-二胺**

5      **步骤 A: 合成 1-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯磺酰基)-吡咯烷-3-基胺盐酸盐**

吡咯烷-3-基-氨基甲酸叔丁酯(1.00 g, 5.37 mmol)的二氯甲烷 (10 mL)溶液中加入二异丙基乙胺(1.96 mL, 5.92 mmol)。在 0℃冷却混合物, 在 10℃以下加入 4-溴-2-三氟甲氧基-苯磺酰氯(2.01 g, 5.92 mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液。在 4℃搅拌反应混合物 15 min, 溶于  $\text{CHCl}_3$  和饱和碳酸氢钠水溶液。将两相分离, 水层用三氯甲烷萃取(两次)。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 减压干燥获得浅褐色固体。以上固体的  $\text{CHCl}_3$ (50mL)溶液中加入 4M 氯化氢的 EtOAc 溶液(50 mL)。在室温下搅拌混合物 1 h, 过滤, 用 EtOAc 洗涤, 减压干燥获得白色固体 1-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯磺酰基)-吡咯烷-3-基胺盐酸盐 (1.83 g, 80%)。

15

ESI MS  $m/e$  388,  $M^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.44(brs, 3 H), 7.82-7.94 (m, 3 H), 3.76-3.84 (m, 1 H), 3.42-3.58 (m, 2H), 3.23-3.40 (m, 2 H), 2.10-2.23 (m, 1 H), 1.88-2.02 (m, 1 H)。

20      **步骤 B: 合成  $N^2$ -[1-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯磺酰基)-吡咯烷-3-基]- $N^4,N^4$ -二甲基-噻唑啉-2,4-二胺**

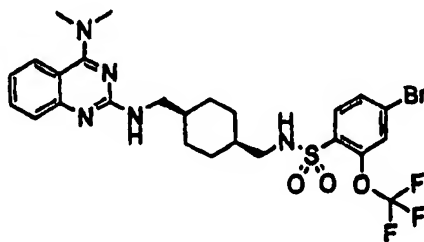
按照实施例 3 步骤 C 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  560,  $M+H^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.82-7.89 (m, 2 H), 7.40-7.75(m, 4 H), 7.08 (ddd,  $J=8.3, 6.8, 1.5$  Hz, 1 H), 4.83 (brs, 1 H), 4.53-4.64 (m, 1 H), 3.75 (dd,  $J=10.3, 5.8$  Hz, 1 H), 3.48-3.64 (m, 2 H), 3.44 (dd,  $J=10.3, 4.4$  Hz, 1 H), 3.27 (s, 6 H),

25

2.21-2.36 (m, 1 H), 1.86-2.00 (m, 1 H).

## 实施例 22



5 顺式-4-溴-N-{4-[(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-甲基]-环己基甲基}-  
2-三氟甲氧基-苯磺酰胺

步骤 A: 合成顺式-[4-(叔丁氧基羰基氨基-甲基)-环己基甲基]-氨基甲  
酸叔丁酯

在 10℃ 以下于 2.5 小时内, 向在 0℃ 冷却的 MeOH (220 mL) 中  
10 加入亚硫酸氯(52 mL), 在 0℃ 搅拌溶液 1 h。反应混合物中加入顺式-  
环己烷-1,4-二甲酸(30.0 g, 174 mmol), 在室温下搅拌混合物 14 h,  
然后浓缩。将残余物溶于 CHCl<sub>3</sub>, 倾入饱和碳酸氢钠水溶液中, 水层  
用 CHCl<sub>3</sub> 萃取(三次)。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩。将  
15 氯化铝锂(13.2g, 348 mmol)的 THF(400 mL)悬浮液在 -20℃ 冷却。滴  
加以上残余物的 THF(200 mL)溶液, 将混合物在室温下搅拌 3 h。反  
应物用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O 猝灭, 通过硅藻土垫过滤, 然后浓缩。以上残  
余物的甲苯(500 mL)溶液中加入三苯基膦(37.2 g, 142mmol)。在 25 min  
内, 在 4℃ 冷却的混合物中加入邻苯二甲酰亚胺(20.9 g, 142 mmol)  
和 40% 偶氮二甲酸二乙酯(DEAD)的甲苯溶液(61.7 mL, 136 mmol)。  
20 在室温下搅拌反应混合物 12 h, 倾入水中。水层用三氯甲烷萃取(三  
次)。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩。将沉淀悬浮于乙醚  
中, 过滤, 用 MeOH 和 Et<sub>2</sub>O 洗涤, 减压干燥获得白色固体(16.5 g)。  
以上固体(16.5 g, 41.0 mmol)的 EtOH(735 mL)悬浮液中加入胍水合物  
(20.5 g, 410 mmol)。将混合物在回流下搅拌 2.5 h, 冷却, 然后浓缩。  
25 将沉淀溶于 10% 氢氧化钠水溶液(120 mL)和 1,4-二噁烷(160 mL)。向



冰浴冷却的混合物中加入(Boc)<sub>2</sub>O(30.4 g, 139 mmol), 在室温下搅拌混合物 2.5 h, 然后倾入水中。水层用三氯甲烷萃取(10 次)。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 然后浓缩。将沉淀悬浮于己烷, 过滤, 用己烷洗涤, 减压干燥获得白色固体顺式-[4-(叔丁氧基羰基氨基-甲基)-环己基甲基]-氨基甲酸叔丁酯(5.10 g, 9%)。

ESI MS m/e 365, M+Na<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.49-4.59(m, 2H), 3.05 (t, J= 6.6Hz, 4H), 1.29-1.69(m, 28 H)。

#### 步骤 C: 合成顺式-(4-氨基甲基-环己基甲基)-氨基甲酸叔丁酯

顺式-[4-(叔丁氧基羰基氨基-甲基)-环己基甲基]-氨基甲酸叔丁酯(2.55 g, 7.45 mmol)的二氯甲烷(40 mL)溶液中加入 4 M 氯化氢的 EtOAc 溶液(4 mL)。在室温下搅拌反应混合物 5 h, 然后浓缩。将残余物溶于 1,4-二噁烷(20 mL)和 10%氢氧化钠水溶液(40 mL), 所得溶液用冰浴冷却。滴加(Boc)<sub>2</sub>O (829 mg, 3.80 mmol), 在室温下搅拌混合物 3 h。水层用三氯甲烷萃取(三次)。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 然后浓缩, 然后用快速色谱法提纯(硅胶, 9%MeOH 的 CHCl<sub>3</sub> 溶液)获得浅黄色油状物顺式-(4-氨基甲基-环己基甲基)-氨基甲酸叔丁酯(255 mg, 14%)。

ESI MS m/e 243, M+H<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.58 (brs, 1 H), 3.06 (t, J= 6.7 Hz, 2 H), 2.60 (d, J= 5.9 Hz, 2 H), 1.28-1.70 (m, 19 H)。

#### 步骤 D: 合成顺式-{4-[(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-甲基]-环己基甲基}-氨基甲酸叔丁酯

按照实施例 1 步骤 G 的方法获得标题化合物。

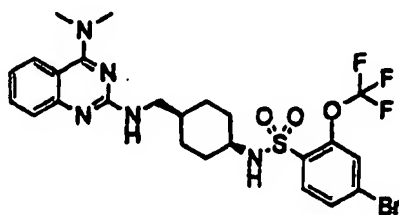
ESI MS m/e 414, M+H<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.81 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 7.42-7.52 (m, 2 H), 7.02 (ddd, J= 8.3, 6.3, 1.9 Hz, 1 H), 4.52 (brs, 1 H), 3.45 (t, J= 6.6 Hz, 2 H), 3.27 (s, 6 H), 3.08 (t, J= 6.5 Hz, 2 H), 1.34-1.86 (m, 19 H)。

步骤 E: 合成顺式-4-溴-N-{4-[(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-甲基]-环己基甲基}-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺

按照实施例 1 步骤 H 的方法获得标题化合物。

5 ESI MS  $m/e$  616,  $M+H^+$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.90 (d,  $J=8.9$  Hz, 1 H), 7.81(d,  $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.41-7.58 (m, 4 H), 7.03 (ddd,  $J=8.2, 6.6, 1.5$  Hz, 1 H), 3.41 (t,  $J=6.5$  Hz, 2 H), 3.50 (s, 6 H), 2.90 (d,  $J=7.3$  Hz, 2 H), 1.32-1.86 (m, 10 H).

## 10 实施例 23



顺式-4-溴-N-{4-[(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-甲基]-环己基}-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺

步骤 A: 合成顺式-(4-羟基甲基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯

15 将顺式-4-氨基-环己烷甲酸(244 g, 1.70 mol)的 MeOH (2.45 L)悬浮液冷却至-8℃。滴加亚硫酸酐(45.0 mL, 617 mmol)。将所得溶液在室温下搅拌 4.5 h, 然后浓缩获得白色固体。以上固体的  $CHCl_3$ (3.00 L)悬浮液中依次加入三乙胺(261 mL, 1.87 mol)和(Boc) $_2$ O(409 g, 1.87 mol)。在室温下搅拌反应混合物 5 h, 然后倾入水中。水层用三氯甲烷萃取(三次)。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 然后用快速色谱法提纯(硅胶, 仅用  $CHCl_3$  至含 10%MeOH 的  $CHCl_3$  溶液)获得无色油状物(531 g)。在 0℃以下, 向在-4℃冷却的氯化铝锂(78.3 g, 2.06 mol)的  $Et_2O$  (7.9 L)悬浮液中加入以上油状物(530.9 g)的  $Et_2O$ (5.3 L)溶液。将所得悬浮液在室温下搅拌 2 h。反应混合物用冰浴冷却, 用冷水猝灭, 通过硅藻土垫过滤。滤液用硫酸镁干燥, 过滤, 然后浓缩。

20

25

将沉淀悬浮于己烷(300 mL), 过滤, 用己烷洗涤, 然后减压干燥获得白色固体顺式-(4-羟基甲基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯(301 g, 77%)。

ESI MS  $m/e$  252,  $M+Na^+$ ,  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  4.30-4.82 (m, 1 H), 3.75 (brs, 1 H), 3.51 (d,  $J=6.2$  Hz, 1 H), 1.52-1.77 (m, 7 H), 1.45 (s, 9 H), 1.16-1.36 (m, 2 H)。

**步骤 B : 合成顺式-[4-(苄氧基羰基氨基-甲基)-环己基]-氨基甲酸叔丁酯**

顺式-(4-羟基甲基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯(17.7 g, 77.2 mmol)的 THF(245 mL)溶液中依次加入三苯基膦(20.2 g, 77.0 mmol)和邻苯二甲酰亚胺(11.4 g, 77.5 mmol)。所得悬浮液用冰浴冷却, 在 1 小时内加入 40%偶氮二甲酸二乙酯(DEAD)的甲苯溶液。在室温下搅拌反应混合物 2.5 天, 浓缩, 然后用快速色谱法提纯(硅胶, 33% EtOAc 的己烷溶液)获得白色固体。以上固体(27.5 g)的 EtOH(275 mL)悬浮液中加入胍水合物(5.76 g, 115mmol)。将混合物在回流下搅拌 2.25 h, 冷却, 浓缩。将沉淀溶于 10%氢氧化钠水溶液(350 mL)。水层用  $CHCl_3$  萃取(三次)。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 然后浓缩。以上残余物的  $CHCl_3$ (275 mL)溶液中加入三乙胺(8.54 g, 84.4 mmol)。将所得溶液冷却至 0℃, 在 5℃以下加入 ZCl(14.4 g, 84.4 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 16 h, 倾入饱和碳酸氢钠水溶液中。水层用  $CHCl_3$  萃取(三次)。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 然后用快速色谱法提纯(硅胶, 2%MeOH 的  $CHCl_3$  溶液)获得无色油状顺式-[4-(苄氧基羰基氨基-甲基)-环己基]-氨基甲酸叔丁酯(25.3 g, 91%)。

ESI MS  $m/e$  385,  $M+Na^+$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.27-7.38 (m, 5 H), 5.09 (s, 2 H), 4.76-4.92 (m, 1 H), 4.42-4.76 (m, 1 H), 3.72 (brs, 1 H), 3.10 (t,  $J=6.4$  Hz, 2 H), 1.48-1.75 (m, 7 H), 1.44 (s, 9 H), 1.13-1.31 (m, 2 H)。

**步骤 C: 合成顺式-{4-[(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-甲基]-环己基}**

**基)-氨基甲酸叔丁酯**

在室温、氢气气氛下,将顺式-[4-(苄氧基羰基氨基-甲基)-环己基]-氨基甲酸叔丁酯(4.00 g, 11.0 mmol)和 5% Pd/C (400 mg)的 MeOH (40 mL)混合物搅拌 8.5 h, 在 50℃搅拌 12 h, 通过硅藻土垫过滤, 然后  
5 浓缩。将沉淀悬浮于己烷, 在室温下搅拌悬浮液 30 min。过滤收集固体, 用己烷洗涤, 然后干燥(3.03 g)。将实施例 1 步骤 B 获得的(2-氯-喹唑啉-4-基)-二甲基-胺(1.00 g, 4.82 mmol)和以上固体(1.65 g, 7.23 mmol)的 2-丙醇(10 mL)混合物在回流下搅拌 5 天, 倾入饱和碳酸氢钠水溶液中, 水层用三氯甲烷萃取(三次)。合并的有机层用硫酸镁干燥,  
10 干燥, 过滤, 浓缩, 然后快速色谱法提纯(NH-硅胶, 20% EtOAc 的己烷溶液)获得浅黄色固体顺式-{4-[(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-甲基]-环己基}-氨基甲酸叔丁酯(629 mg, 43%)。

ESI MS  $m/e$  400,  $M+H^+$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.81(d,  $J=8.2$  Hz, 1 H), 7.42-7.56(m, 2 H), 6.98-7.06(m, 1 H), 4.64-4.75 (m, 1 H), 3.67-3.82 (m, 1 H), 3.29-3.44 (m, 2 H), 3.28 (s, 6 H), 1.50-1.78 (m, 7 H), 1.45 (s, 9 H), 1.21-1.42 (m, 2 H)。

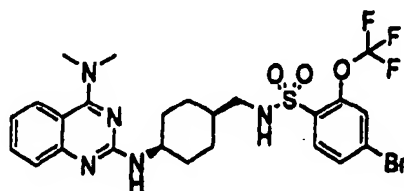
**步骤 D: 合成顺式-4-溴-N-{4-[(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-甲基]-环己基}-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺**

20 按照实施例 1 步骤 H 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  602,  $M^+ H^+$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.91 (d,  $J=8.9$  Hz, 1 H), 7.82 (dd,  $J=8.0, 1.0$  Hz, 1 H), 7.42-7.56 (m, 4 H), 7.04 (ddd,  $J=8.3, 6.6, 1.6$  Hz, 1 H), 3.44-3.50 (m, 1 H), 3.40 (t,  $J=6.0$  Hz, 2 H), 3.28 (s, 6 H), 1.22-1.78(m, 9 H)。

25

# 实施例 24



顺式-4-溴-N-[4-(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-环己基甲基]-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺

## 5 步骤 A: 合成顺式-(4-氨基-环己基甲基)-氨基甲酸苄基酯

实施例 23 步骤 C 获得的顺式-[4-(苄氧基羰基氨基-甲基)-环己基]-氨基甲酸叔丁酯(12.9 g, 35.6 mmol)的 EtOAc (129 mL)溶液中加入 4 M 氯化氢的 EtOAc 溶液(129 mL)。在室温下搅拌反应混合物 3 h, 过滤, 用 EtOAc 洗涤, 然后减压干燥。将固体溶于饱和碳酸氢钠水溶液。  
10 水层用  $\text{CHCl}_3$  萃取(5 次), 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后浓缩, 然后减压干燥获得无色油状物顺式-(4-氨基-环己基甲基)-氨基甲酸苄基酯(8.88 g, 95%)。

ESI MS  $m/e$  263,  $\text{M}+\text{H}^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36 (s, 5 H), 5.12 (brs, 3 H), 2.96-3.32 (m, 3 H), 1.36-1.98(m, 9 H)。

## 15 步骤 B: 合成顺式-[4-(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-环己基甲基]-氨基甲酸苄基酯

按照实施例 1 步骤 G 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  434,  $\text{M}+\text{H}^+$ ; ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.81 (d,  $J=9.0$  Hz, 1 H), 7.26-7.52 (m, 7 H), 7.01 (ddd,  $J=8.2, 6.5, 1.7$  Hz, 1 H), 5.10 (s, 2 H), 4.93-5.06 (m, 1 H), 4.82-4.93(m, 1 H), 4.18-4.28 (m, 1 H), 3.26 (s, 6 H), 3.11 (t,  $J=6.3$  Hz, 2 H), 1.80-1.93 (m, 2 H), 1.52-1.73(m, 5 H), 1.23-1.40(m, 2 H)。

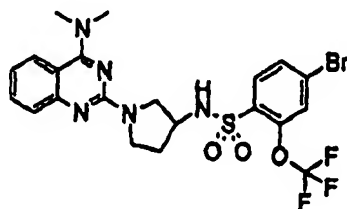
## 25 步骤 C: 合成顺式-4-溴-N-[4-(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-环己基

### 甲基]-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺

按照实施例 3 步骤 D 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  602,  $M+H^+$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.90(d,  $J=$  8.9 Hz, 1 H), 7.81 (dd,  $J=$  8.3, 1.3 Hz, 1 H), 7.38-7.59 (m, 4 H),  
 5 7.02 (ddd,  $J=$  8.2, 6.8, 1.2 Hz, 1 H), 4.75-5.24 (m, 1 H), 4.16-4.27  
 (m, 1 H), 3.27 (s, 6 H), 2.86 (d,  $J=$  6.4 Hz, 2 H), 1.78-1.91 (m, 2 H),  
 1.51-1.70 (m, 5 H), 1.21-1.38 (m, 2 H)。

### 实施例 25



10

4-溴-N-[1-(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基)-吡咯烷-3-基]-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺

步骤 A: 合成[1-(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基)-吡咯烷-3-基]-氨基甲酸叔丁酯

15 按照实施例 1 步骤 G 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  358,  $M+H^+$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.81 (d,  $J=$  8.2 Hz, 1 H), 7.45-7.54 (m, 2 H), 6.98-7.05 (m, 1 H), 4.67-4.80 (m, 1 H), 4.25-4.40 (m, 1 H), 3.85-3.94 (m, 1 H), 3.68-3.79 (m, 2 H), 3.52-3.62 (m, 1 H), 3.27 (s, 6 H), 2.16-2.28 (m, 1 H), 1.86-2.01 (m, 1 H), 1.45 (s, 9 H).

20

步骤 B: 合成 4-溴-N-[1-(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基)-吡咯烷-3-基]-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺

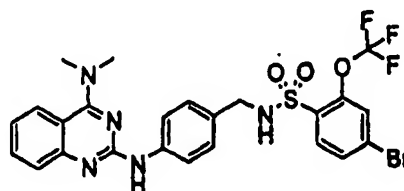
按照实施例 1 步骤 H 的方法获得标题化合物。

25 ESI MS  $m/e$  560,  $M+H^+$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.94 (d,

$J = 8.4$  Hz, 1 H), 7.81 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H), 7.44-7.58 (m, 4 H), 7.03 (ddd,  $J = 8.4, 5.7, 2.6$  Hz, 1 H), 4.76-5.04 (m, 1 H), 3.96-4.11 (m, 1 H), 3.70-3.82 (m, 2 H), 3.58-3.68 (m, 1 H), 3.45-3.54 (m, 1 H), 3.25 (s, 6 H), 2.11-2.24 (m, 1 H), 1.86-1.99 (m, 1 H).

5

## 实施例 26



### 4-溴-N-[4-(4-二甲基氨基-咪唑啉-2-基氨基)-苄基]-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺

#### 10 步骤 A: 合成(4-氨基-苄基)-氨基甲酸叔丁酯

4-氨基甲基-苯胺(1.00 g, 8.19 mmol)的  $\text{CHCl}_3$ (10 mL)溶液中加入三乙胺(870 mg, 8.60 mmol)。在冰浴中冷却后, 滴加  $(\text{Boc})_2\text{O}$ (1.88 g, 8.61 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 55 min, 倾入饱和碳酸氢钠水溶液中。水层用三氯甲烷萃取(三次)。合并的有机层用硫酸镁干燥, 15 过滤, 浓缩, 然后用快速色谱法提纯(硅胶, 含 9% MeOH 的  $\text{CHCl}_3$ )获得黄色固体(4-氨基-苄基)-氨基甲酸叔丁酯(1.79 g, 99%)。

ESI MS  $m/e$  245,  $\text{M} + \text{Na}^+$ ,  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.07 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 6.63 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 4.76 (brs, 1 H), 4.18 (d,  $J = 5.3$  Hz, 2 H), 3.65 (brs, 2 H), 1.45 (s, 9 H).

20

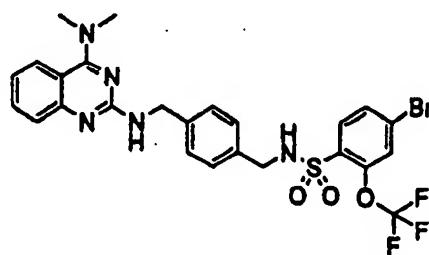
#### 步骤 B: 合成 4-溴-N-[4-(4-二甲基氨基-咪唑啉-2-基氨基)-苄基]-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺

将实施例 1 步骤 B 获得的(2-氯-咪唑啉-4-基)-二甲基-胺(1.00 g, 4.82 mmol)和(4-氨基-苄基)-氨基甲酸叔丁酯(1.28 g, 5.76 mmol)的 2-丙醇 (10 mL)混合物在回流下搅拌 3 h, 冷却, 倾入饱和碳酸氢钠水 25 溶液中, 水层用  $\text{CHCl}_3$  萃取(三次)。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过

滤，浓缩，然后用快速色谱法提纯(NH-硅胶，20% EtOAc 的己烷溶液)获得浅黄色固体(2.32 g)。以上固体(750 mg, 1.91 mmol)的 EtOAc (7 mL)溶液中加入 4 M 氯化氢的 EtOAc 溶液(7 mL)。在室温下搅拌混合物 2 h，浓缩获得白色固体。以上固体的二氯甲烷(5 mL)悬浮液中加入二异丙基乙胺(730  $\mu$ L, 4.19 mmol)。混合物用冰浴冷却，滴加 4-溴-2-三氟甲氧基-苯磺酰氯(777 mg, 2.29 mmol)的二氯甲烷(2 mL)溶液。将反应混合物在冰浴中搅拌 9 h，倾入饱和碳酸氢钠水溶液中。水层用  $\text{CHCl}_3$  萃取(三次)。合并的有机层用硫酸镁干燥，过滤，浓缩，然后通过中压液相色谱法提纯(NH-硅胶，20% EtOAc 的己烷溶液)获得浅黄色固体 4-溴-N-[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-苄基]-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺(519 mg, 56%)。

ESI MS  $m/e$  618,  $M+\text{Na}^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.88(t,  $J=9.0$  Hz, 2 H), 7.64 (d,  $J=8.6$  Hz, 2 H), 7.48-7.61(m, 4 H), 6.98-7.20(m, 4 H), 4.96 (brs, 1 H), 4.13 (s, 2 H), 3.34 (s, 6 H)。

## 实施例 27



4-溴-N-[4-[(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-甲基]-苄基]-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺

### 步骤 A: 合成(4-氨基甲基-苄基)-氨基甲酸叔丁酯

在 3.5 小时内，向 4-氨基甲基-苄胺(15.0 g, 110 mmol)的  $\text{CHCl}_3$  (85 mL)溶液中滴加  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (3.03 g, 13.9 mmol)的  $\text{CHCl}_3$  (45 mL)溶液。在室温下搅拌反应混合物 13 h，然后浓缩。在用水溶解后，水层用 EtOAc 萃取(三次)。合并的有机层用水洗涤(三次)，用硫酸镁干燥，过滤，



然后浓缩获得白色固体(4-氨基甲基-苄基)-氨基甲酸叔丁酯(3.20 g, 12%)。

ESI MS  $m/e$  237,  $M+H^+$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.21-7.30 (m, 4 H), 4.86-5.02 (m, 1 H), 4.29 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2 H), 3.84 (s, 2 H), 1.46 (s, 9 H).

步骤 B: 合成{4-[(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-甲基]-苄基}-氨基甲酸叔丁酯

按照实施例 1 步骤 G 的方法获得标题化合物。

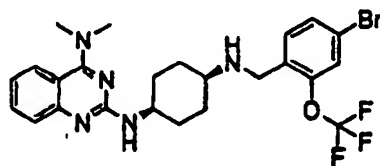
ESI MS  $m/e$  408,  $M+H^+$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.85 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 7.47-7.55 (m, 2 H), 7.37 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H), 7.24 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H), 7.05-7.10 (m, 1 H), 5.35-5.45 (m, 1 H), 4.90-5.04 (m, 1 H), 4.72 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2 H), 4.31 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2 H), 3.27 (s, 6 H), 1.49 (s, 9 H).

步骤 C: 合成 4-溴-N-{4-[(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-甲基]-苄基}-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺

按照实施例 1 步骤 H 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  610,  $M+H^+$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.83 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 7.44-7.54 (m, 4 H), 7.29 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2 H), 7.11 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2 H), 7.06 (ddd,  $J = 8.3, 6.3, 2.0$  Hz, 1 H), 4.67 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2 H), 4.15 (s, 2 H), 3.26 (s, 6 H).

## 实施例 28



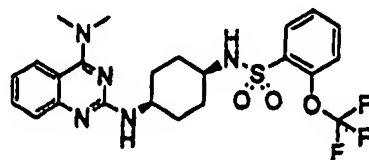
顺式- $N^2$ -[4-(4-溴-2-三氟甲氧基-苄基氨基)-环己基]- $N^4,N^4$ -二甲基-噻唑啉-2,4-二胺

步骤 A: 合成顺式- $N^2$ -[4-(4-溴-2-三氟甲氧基-苄基氨基)-环己基]- $N^4,N^4$ -二甲基-噻唑啉-2,4-二胺

5 按照实施例 15 步骤 B 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  560,  $M+Na^+$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.80 (dd,  $J=7.9, 0.9$  Hz, 1 H), 7.36-7.51 (m, 5 H), 7.01 (ddd,  $J=8.3, 6.4, 1.9$  Hz, 1 H), 4.95-5.18 (m, 1 H), 4.08-4.22 (m, 1 H), 3.81 (s, 2 H), 3.25 (s, 6 H), 2.55-2.70 (m, 1 H), 1.65-1.90 (m, 6 H), 1.29-1.65 (m, 2 H)。

## 实施例 29



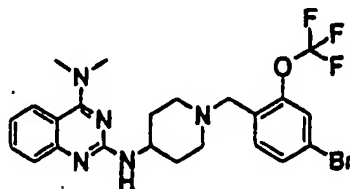
15 顺式- $N$ -[4-(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-环己基]-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺

步骤 A: 合成顺式- $N$ -[4-(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-环己基]-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺

按照实施例 20 步骤 A 的方法获得标题化合物。

20 ESI MS  $m/e$  532,  $M+Na^+$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.06 (dd,  $J=8.1, 1.9$  Hz, 1 H), 7.81 (dd,  $J=8.4, 1.4$  Hz, 1 H), 7.36-7.66 (m, 5 H), 7.03 (ddd,  $J=8.3, 6.7, 1.5$  Hz, 1 H), 4.72-5.07 (m, 2 H), 3.95-4.10 (m, 1 H), 3.32-3.48 (m, 1 H), 3.25 (s, 6 H), 1.37-2.17 (m, 8 H)。

## 实施例 30



**N<sup>2</sup>-[1-(4-溴-2-三氟甲氧基-苄基)-哌啶-4-基]-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基-喹唑啉-2,4-二胺**

5     **步骤 A: 合成 N<sup>2</sup>-(1-苄基-哌啶-4-基)-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基-喹唑啉-2,4-二胺**  
按照实施例 1 步骤 G 的方法获得标题化合物。

ESI MS m/e 362, M+H<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.80 (d, J= 7.6 Hz, 1 H), 7.20-7.52(m, 7 H), 6.97-7.05(m, 1 H), 4.74-4.90(m, 1 H), 3.90-4.05(m, 1 H), 3.53 (s, 2 H), 3.26 (s, 6 H), 2.78-2.90 (m, 10     2 H), 2.02-2.24(m, 4 H), 1.48-1.62(m, 2 H)。

**步骤 B: 合成 N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基-N<sup>2</sup>-哌啶-4-基-喹唑啉-2,4-二胺**

N<sup>2</sup>-(1-苄基-哌啶-4-基)-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基-喹唑啉-2,4-二胺(1.80 g, 4.98 mmol)的 MeOH(18mL)溶液中加入 20% Pd(OH)<sub>2</sub>(360 mg)。将混合物  
15     在氢气氛下于 50℃搅拌 3 天,通过硅藻土垫过滤,然后浓缩获得浅黄色固体 N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基-N<sup>2</sup>-哌啶-4-基-喹唑啉-2,4-二胺(1.33 g, 99%)。

ESI MS m/e 272, M+H<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.86 (d, J= 8.6 Hz, 1 H), 7.43-7.62(m, 2 H), 7.15 (t, J= 8.2 Hz, 1 H), 4.12-4.29(m, 1 H), 3.29-3.47(m, 2 H), 3.37 (s, 6 H), 2.96-3.12(m, 2 H),  
20     2.20-2.34(m, 2 H), 1.79-1.97(m, 2 H)。

**步骤 C: 合成 N<sup>2</sup>-[1-(4-溴-2-三氟甲氧基-苄基)-哌啶-4-基]-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基-喹唑啉-2,4-二胺**

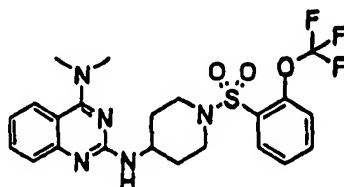
按照实施例 15 步骤 B 的方法获得标题化合物。

25     ESI MS m/e 546, M+Na<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.80 (dd,

$J = 8.7, 0.9 \text{ Hz}, 1 \text{ H}$ ),  $7.34\text{--}7.54(\text{m}, 5 \text{ H})$ ,  $7.01(\text{ddd}, J = 8.3, 6.6, 1.6 \text{ Hz}, 1 \text{ H})$ ,  $4.76\text{--}4.95(\text{m}, 1 \text{ H})$ ,  $3.87\text{--}4.06(\text{m}, 1 \text{ H})$ ,  $3.52(\text{s}, 2 \text{ H})$ ,  $3.25(\text{s}, 6 \text{ H})$ ,  $2.71\text{--}2.86(\text{m}, 2 \text{ H})$ ,  $2.17\text{--}2.33(\text{m}, 2 \text{ H})$ ,  $1.97\text{--}2.12(\text{m}, 2 \text{ H})$ ,  $1.44\text{--}1.61(\text{m}, 2 \text{ H})$ 。

5

### 实施例 31



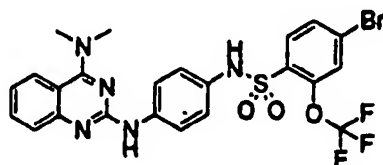
$N^4, N^4$ -二甲基- $N^2$ -[1-(2-三氟甲氧基-苯磺酰基)-哌啶-4-基]-噻唑啉-2,4-二胺

10 步骤 A : 合成  $N^4, N^4$ -二甲基- $N^2$ -[1-(2-三氟甲氧基-苯磺酰基)-哌啶-4-基]-噻唑啉-2,4-二胺

按照实施例 20 步骤 A 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  518,  $M + Na^+$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.02 (dd,  $J = 7.9, 1.9 \text{ Hz}, 1 \text{ H}$ ), 7.81 (dd,  $J = 8.4, 0.7 \text{ Hz}, 1 \text{ H}$ ), 7.34-7.67 (m, 5 H), 7.04 (ddd,  $J = 8.3, 6.7, 1.5 \text{ Hz}, 1 \text{ H}$ ), 4.81 (brs, 1 H), 3.95-4.12 (m, 1 H), 3.78 (d,  $J = 12.8 \text{ Hz}, 2 \text{ H}$ ), 3.25 (s, 6 H), 2.85-3.05 (m, 2H), 2.05-2.28 (m, 2 H), 1.50-1.71 (m, 2 H)。

### 实施例 32



20

4-溴-N-[4-(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-苯基]-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺

步骤 A: 合成[4-(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-苯基]-氨基甲酸叔

## 丁酯

按照实施例 1 步骤 G 的方法获得标题化合物。

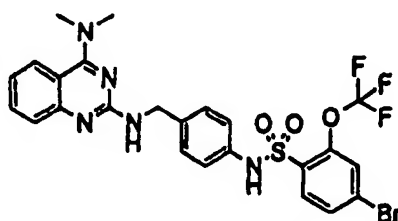
ESI MS  $m/e$  402,  $M+Na^+$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  10.05 (brs, 1 H), 7.94 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 7.50-7.66 (m, 4 H), 7.23-7.38 (m, 3 H), 6.57-6.64 (m, 1 H), 3.48 (s, 6 H), 1.53 (s, 9 H).

步骤 B：合成 4-溴-N-[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-苯基]-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺

[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-苯基]-氨基甲酸叔丁酯(380 mg, 1.00 mmol)的 EtOAc (4 mL)和二氯甲烷(4 mL)悬浮液中加入 4 M 氯化氢的 EtOAc 溶液(4 mL)。在室温下搅拌混合物 4 h，然后浓缩获得白色固体。固体用饱和碳酸氢钠水溶液碱化，过滤，用  $H_2O$  和己烷洗涤，然后在 50℃减压干燥。4-溴-2-三氟甲氧基-苯磺酰氯(680 mg, 2.00 mmol)的二氯甲烷(30 mL)溶液中加入 PVP (8 mL)。所得悬浮液中加入以上固体的二氯甲烷(5 mL)溶液。在室温下搅拌混合物 10.5 h，然后过滤。滤液用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤，用硫酸镁干燥，过滤，浓缩，然后通过中压液相色谱法提纯(NH-硅胶, EtOAc)获得固体。所得固体用  $Et_2O$  洗涤，在 50℃减压干燥获得浅黄色固体 4-溴-N-[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-苯基]-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺(202 mg, 35%)。

ESI MS  $m/e$  582,  $M+H^+$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.88 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 7.73 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 7.64 (d,  $J=8.9$  Hz, 2 H), 7.51-7.58 (m, 3 H), 7.44 (dd,  $J=8.4, 1.7$  Hz, 1 H), 7.07-7.24(m, 1 H), 7.02 (d,  $J=8.9$  Hz, 2 H), 3.32 (s, 6 H).

## 实施例 33



## 4-溴-N-{4-[(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-甲基]-苯基}-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺

## 5 步骤 A: 合成[4-(叔丁氧基羰基氨基-甲基)-苯基]-氨基甲酸苄基酯

4-氨基甲基-苯胺(3.00 g, 24.6 mmol)的  $\text{CHCl}_3$ (30 mL)溶液中加入三乙胺(2.61 g, 25.8 mmol)。在冰浴中冷却后, 滴加 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (5.63 g, 25.8 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 55 min, 倾入饱和碳酸氢钠水溶液中。水层用  $\text{CHCl}_3$  萃取(三次), 合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 然后浓缩获得浅黄色油状物。以上油状物的  $\text{CHCl}_3$ (30 mL)溶液中加入二异丙基乙胺(3.33 g, 25.8 mmol)。将所得溶液冷却至  $4^\circ\text{C}$ , 在  $10^\circ\text{C}$  以下于 5 分钟内加入  $\text{ZnCl}_2$ (4.40 g, 25.8 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 12 h, 倾入饱和碳酸氢钠水溶液中。水层用三氯甲烷萃取(三次)。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 然后用快速色谱法提纯(硅胶, 2%MeOH 的  $\text{CHCl}_3$  溶液)获得白色固体[4-(叔丁氧基羰基氨基-甲基)-苯基]-氨基甲酸苄基酯(2.64 g, 30%)。

ESI MS  $m/e$  379,  $\text{M}+\text{Na}^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.11-7.44(m, 9 H), 6.76 (brs, 1 H), 5.19 (s, 2 H), 4.81 (brs, 1 H), 4.25 (d,  $J=5.1$  Hz, 2 H), 1.45 (s, 9 H)。

## 20 步骤 B: 合成(4-氨基甲基-苯基)-氨基甲酸苄基酯盐酸盐

将[4-(叔丁氧基羰基氨基-甲基)-苯基]-氨基甲酸苄基酯(1.25 g, 3.51 mmol)的 EtOAc (20 mL)溶液用冰浴冷却, 加入 4 M 氯化氢的 EtOAc 溶液(20 mL)。在室温下搅拌混合物 20 min。过滤收集沉淀, 用 EtOAc 洗涤, 然后减压干燥获得白色固体(4-氨基甲基-苯基)-氨基

甲酸苄基酯盐酸盐(957 mg, 93%)。

ESI MS  $m/e$  279,  $M+Na^+$ ,  $^1H$  NMR (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9.90(s, 1 H), 8.37 (brs, 3 H), 7.29-7.55 (m, 9 H), 5.15 (s, 2 H), 3.85-4.01(m, 2 H)。

5

步骤 C: 合成{4-[(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-甲基]-苄基}-氨基甲酸苄基酯

按照实施例 3 步骤 C 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  428,  $M+H^+$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.82 (d,  $J=7.5$  Hz, 1 H), 7.25-7.52 (m, 11 H), 6.98-7.07(m, 1 H), 6.74 (brs, 1 H), 5.28 (brs, 1 H), 5.19 (s, 2 H), 4.65 (d,  $J=5.9$ Hz, 2H), 3.25 (s, 6H)。

10

步骤 D: 合成 4-溴-N-{4-[(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-甲基]-苄基}-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺

15

{4-[(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-甲基]-苄基}-氨基甲酸苄基酯(318 mg, 0.744 mmol)的 MeOH (3 mL)溶液中加入 5% Pd/C (30 mg)。将混合物在氢气氛下于 30℃搅拌 41.5 h, 通过硅藻土垫过滤, 然后浓缩。4-溴-2-三氟甲氧基-苯磺酰氯(505 mg, 1.49 mmol)的二氯甲烷(12 mL)溶液中加入 PVP (6 mL)。所得悬浮液中加入以上残余物的二氯甲烷(10 mL)溶液。在室温下搅拌混合物 1.5 天, 过滤, 倾入饱和碳酸氢钠水溶液中。水层用三氯甲烷萃取(三次)。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 然后通过中压液相色谱法提纯(NH-硅胶, 33% EtOAc 的己烷溶液)获得浅褐色固体 4-溴-N-{4-[(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-甲基]-苄基}-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺(330 mg, 74%)。

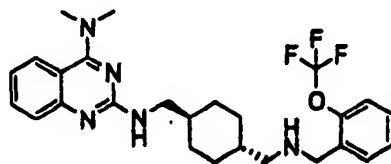
20

25

ESI MS  $m/e$  596,  $M+H^+$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.83(d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 7.77 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 7.41-7.60(m, 4 H), 7.22 (d,  $J=8.6$  Hz, 2 H), 7.08-7.18 (m, 1 H), 6.99 (d,  $J=8.6$  Hz, 2 H), 4.56

(d,  $J = 5.6$  Hz, 2 H), 3.34 (s, 6 H).

### 实施例 34



5 反式- $N^4,N^4$ -二甲基- $N^2$ -{4-[(2-三氟甲氧基-苄基氨基)-甲基]-环己基甲基}-喹唑啉-2,4-二胺

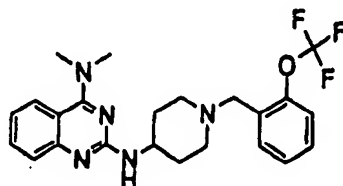
步骤 A: 合成反式- $N^4,N^4$ -二甲基- $N^2$ -{4-[(2-三氟甲氧基-苄基氨基)-甲基]-环己基甲基}-喹唑啉-2,4-二胺

按照实施例 15 步骤 B 的方法获得标题化合物。

10 ESI MS  $m/e$  510,  $M+Na^+$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.80 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 7.39-7.57 (m, 3 H), 7.15-7.35 (m, 3 H), 7.02 (ddd,  $J = 8.3, 6.0, 2.2$  Hz, 1 H), 3.83 (s, 2 H), 3.35 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2 H), 3.27 (s, 6 H), 2.45 (d,  $J = 6.5$  Hz, 2 H), 1.69-2.04 (m, 4 H), 1.37-1.69 (m, 2H), 0.84-1.12 (m, 4H).

15

### 实施例 35



$N^4,N^4$ -二甲基- $N^2$ -[1-(2-三氟甲氧基-苄基)-哌啶-4-基]-喹唑啉-2,4-二胺

步骤 A: 合成  $N^4,N^4$ -二甲基- $N^2$ -[1-(2-三氟甲氧基-苄基)-哌啶-4-基]-喹唑啉-2,4-二胺

20

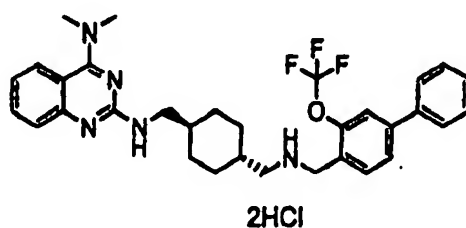
按照实施例 15 步骤 B 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  468,  $M+Na^+$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.80 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 7.37-7.63 (m, 3 H), 7.17-7.35 (m, 3 H), 7.02 (ddd,



$J = 8.3, 6.4, 1.9 \text{ Hz}$ , 1 H), 5.12 (brs, 1 H), 3.86-4.07 (m, 1 H), 3.60 (s, 2 H), 3.26 (s, 6 H), 2.74-2.94 (m, 2 H), 2.18-2.37 (m, 2 H), 1.98-2.15 (m, 2 H), 1.45-1.69 (m, 2 H)。

### 5 实施例 36



反式- $N^4,N^4$ -二甲基- $N^2$ -(4-(((3-三氟甲氧基-联苯基-4-基甲基)-氨基]-甲基)-环己基甲基)-喹唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

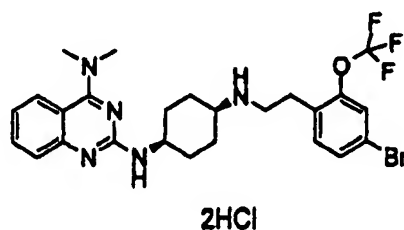
10 步骤 A: 合成反式- $N^4,N^4$ -二甲基- $N^2$ -(4-(((3-三氟甲氧基-联苯基-4-基甲基)-氨基]-甲基)-环己基甲基)-喹唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

15 实施例 15 步骤 B 获得的反式- $N^2$ -(4-[(4-溴-2-三氟甲氧基-苄基氨基)-甲基]-环己基甲基)- $N^4,N^4$ -二甲基-喹唑啉-2,4-二胺(300 mg, 0.529 mol)的甲苯(6.6 mL)溶液中加入 MeOH (2.2 mL)、2 M 碳酸钾水溶液(2.2 mL), 苯基硼酸(77 mg, 0.635 mmol)和四(三苯基膦)钯(61 mg, 0.053 mmol)。在  $130^\circ\text{C}$  搅拌反应混合物 12 h。将混合物倾入水中, 水层用三氯甲烷萃取(三次)。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 然后快速色谱法提纯(NH-硅胶, 33%  $\text{CHCl}_3$  的己烷溶液; 硅胶, 9% MeOH 的  $\text{CHCl}_3$  溶液)获得浅黄色油状物。以上油状物的 EtOAc (2 mL)溶液中加入 4 M 氯化氢的 EtOAc 溶液(0.1 mL)。在室温下搅拌混合物 20 min, 然后浓缩。将残余物的  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 mL)溶液在室温下搅拌 30 min。过滤收集沉淀, 用  $\text{Et}_2\text{O}$  洗涤, 然后减压干燥获得白色固体反式- $N^4,N^4$ -二甲基- $N^2$ -(4-(((3-三氟甲氧基-联苯基-4-基甲基)-氨基]-甲基)-环己基甲基)-喹唑啉-2,4-二胺二盐酸盐(70 mg, 21%)。

25 ESI MS  $m/e$  564,  $M(\text{游离}) + \text{H}^+$ ;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.27 (s, 1 H), 9.96 (brs, 2 H), 8.17-8.32(m, 2 H), 7.89 (d,  $J = 7.9 \text{ Hz}$ , 1 H),

7.34-7.64(m, 9 H), 7.20 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1 H), 4.29 (brs, 2 H), 3.50 (s, 6 H), 3.28 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2 H), 2.69 (brs, 2 H), 1.79-2.11(m, 4 H), 1.44-1.68(m, 2 H), 0.91-1.16(m, 4 H).

### 5 实施例 37



顺式- $N^2$ {4-[2-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-乙基氨基]-环己基}- $N^4,N^4$ -二甲基-喹唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

步骤 A: 合成(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-乙醛

10 (甲氧基甲基)三苯基氯化磷(5.29 g, 14.9 mmol)的  $\text{Et}_2\text{O}$  (50 mL) 悬浮液中加入 1.8 M 苯基锂的含 30%  $\text{Et}_2\text{O}$  的环己烷溶液(8.58 mL, 15.5 mmol)。在室温下搅拌混合物 10 min。反应混合物中加入 4-溴-2-三氟甲氧基-苯甲醛(4 g, 14.9 mmol)的  $\text{Et}_2\text{O}$  (18 mL) 溶液。在室温下搅拌混合物 4 h, 过滤, 然后浓缩。以上残余物中加入含 10%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  的 AcOH (40 mL)。在室温下搅拌混合物 90 min。将溶液倾入水中, 水层用三氟甲烷萃取(三次)。合并的有机层用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 然后用快速色谱法提纯(硅胶, 9%  $\text{EtOAc}$  的己烷溶液)获得浅褐色油状物(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-乙醛。(1.25 g, 30 %).

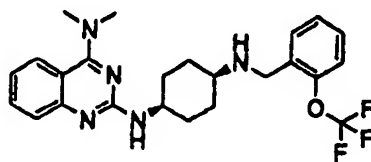
20 ESI MS  $m/e$  284,  $M+H^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.74 (t,  $J = 1.5$  Hz, 1 H), 7.41-7.51(m, 2 H), 7.16 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 3.75 (d,  $J = 1.5$  Hz, 2 H).

25 步骤 B: 合成顺式- $N^2$ -{4-[2-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-乙基氨基]-环己基}- $N^4,N^4$ -二甲基-喹唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

实施例 9 步骤 C 获得的顺式- $N^2$ -(4-氨基-环己基)- $N^4,N^4$ -二甲基-  
 喹唑啉-2,4-二胺(300 mg, 1.05 mmol)的二氯甲烷(3 mL)悬浮液中加入  
 (4-溴-2-三氟甲氧基-苄基)-乙醛(357 mg, 1.26 mmol)、AcOH (76 mg,  
 1.26 mmol)和  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (334 mg, 1.57 mmol)。在室温下搅拌反应  
 5 混合物 4.5 h。反应物用饱和碳酸氢钠水溶液猝灭。水层用三氯甲烷  
 萃取(三次)。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 然后用快速  
 色谱法提纯(NH-硅胶, 50% EtOAc 的己烷溶液)获得浅黄色固体。以  
 上固体的 EtOAc(0.8 mL)溶液中加入 4 M 氯化氢的 EtOAc 溶液(0.25  
 mL)。在室温下搅拌混合物 30 min, 然后浓缩。将残余物的  $\text{Et}_2\text{O}$ (2 mL)  
 10 溶液在室温下搅拌 30 min。过滤收集沉淀, 用  $\text{Et}_2\text{O}$  洗涤, 然后减压  
 干燥获得白色固体顺式- $N^2$ -{4-[2-(4-溴-2-三氟甲氧基-苄基)-乙基氨基]-  
 环己基}- $N^4,N^4$ -二甲基-喹唑啉-2,4-二胺二盐酸盐(161 mg, 25%)。

ESI MS  $m/e$  552,  $M(\text{游离})^+$ ;  $^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $-\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.66  
 (brs, 1 H), 9.91 (brs, 2 H), 8.71 (brs, 1 H), 7.93 (d,  $J=6.6$  Hz, 1 H),  
 15 7.19-7.77(m, 6 H), 4.31 (brs, 1 H), 3.54 (s, 6 H), 3.09-3.78(m, 5 H),  
 2.00-2.48(m, 6 H), 1.62-1.96(m, 2 H)。

### 实施例 38



2HCl

20 顺式- $N^4,N^4$ -二甲基- $N^2$ -[4-(2-三氟甲氧基-苄基氨基)-环己基]-喹唑啉-  
 2,4-二胺二盐酸盐

步骤 A: 合成顺式- $N^4,N^4$ -二甲基- $N^2$ -[4-(2-三氟甲氧基-苄基氨基)-环己基]-  
 喹唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

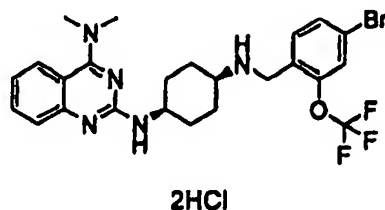
按照实施例 37 步骤 B 的方法获得标题化合物。

25 ESI MS  $m/e$  460,  $M(\text{游离})+\text{H}^+$ ;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.68

(d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 8.19-8.33 (m, 1 H), 7.95 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 7.66 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1 H), 7.47 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H), 7.18-7.44 (m, 4 H), 4.35 (s, 2 H), 4.15-4.47 (m, 1 H), 3.53 (s, 6 H), 3.02-3.31 (m, 1 H), 1.95-2.37 (m, 6 H), 1.51-1.85 (m, 2 H).

5

### 实施例 39



顺式- $N^2$ -[4-(4-溴-2-三氟甲氧基-苄基氨基)-环己基]- $N^4,N^4$ -二甲基-噻唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

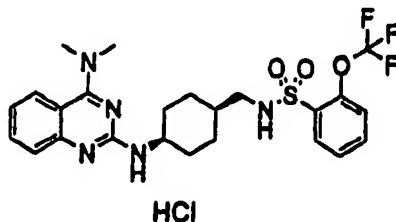
10 步骤 A: 合成顺式- $N^2$ -[4-(4-溴-2-三氟甲氧基-苄基氨基)-环己基]- $N^4,N^4$ -二甲基-噻唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

按照实施例 2 步骤 A 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  538, M (游离)+ $H^+$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.77 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 8.11 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 7.92 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1 H), 7.67 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1 H), 7.41-7.53 (m, 2 H), 7.37 (s, 1 H), 7.28 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 4.19-4.40 (m, 1 H), 4.26 (s, 2 H), 3.52 (s, 7 H), 3.07-3.25 (m, 1 H), 2.00-2.39 (m, 6 H), 1.61-1.88 (m, 2 H).

15

### 实施例 40



20

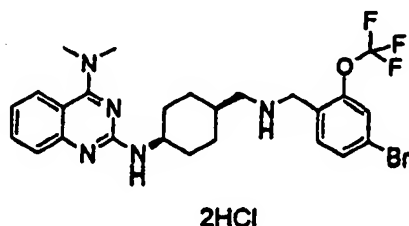
顺式- $N$ -[4-(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-环己基甲基]-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺盐酸盐

步骤 A: 合成顺式-N-[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基甲基]-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺盐酸盐

实施例 24 步骤 B 获得的顺式-[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基甲基]-氨基甲酸苄基酯(4.57 g, 10.5 mmol)的 MeOH (46 mL) 溶液中加入 5% Pd/C (460 mg)。将混合物在氢气氛下于 50℃ 搅拌 3 天, 过滤, 然后浓缩获得白色固体(3.79 g)。以上固体(500 mg, 1.67 mmol)的二氯甲烷(5 mL)溶液中加入二异丙基乙胺(440  $\mu$ L, 2.53 mmol)。混合物用冰浴冷却, 滴加 2-三氟甲氧基-苯磺酰氯(457 mg, 1.75 mmol)的二氯甲烷(2 mL)溶液。反应混合物在冰浴中搅拌 10 h。反应物用饱和碳酸氢钠水溶液猝灭。水层用三氯甲烷萃取(三次)。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 通过中压液相色谱法提纯(NH-硅胶, 33% EtOAc 的己烷溶液), 然后浓缩。残余物的 EtOAc(1 mL)溶液中加入 4 M 氯化氢的 EtOAc 溶液(5 mL)。在室温下搅拌反应混合物 30 min, 然后浓缩。将残余物的 Et<sub>2</sub>O(10 mL)溶液在室温下搅拌 1 h, 过滤收集沉淀获得白色固体顺式-N-[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基甲基]-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺盐酸盐(262 mg, 34%)。

ESI MS m/e 524, M(游离)+H<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  13.18 (s, 1 H), 8.75 (d, J= 7.6 Hz, 1 H), 8.03 (dd, J= 8.0, 1.7 Hz, 1 H), 7.89 (d, J= 8.2 Hz, 1 H), 7.56-7.71 (m, 2 H), 7.34-7.55 (m, 3 H), 7.24 (t, J= 7.5 Hz, 1 H), 4.99 (t, J= 6.5 Hz, 1 H), 4.20-4.33 (m, 1 H), 3.50 (s, 6 H), 2.88 (t, J= 6.3 Hz, 2 H), 1.78-1.99 (m, 2 H), 1.38-1.77 (m, 7 H)。

#### 实施例 41



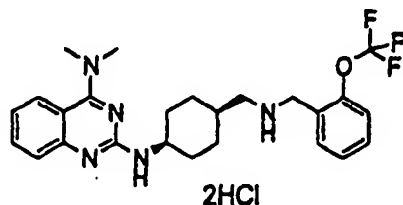
顺式- $N^2$ -{4-[(4-溴-2-三氟甲氧基-苄基氨基)-甲基]-环己基}- $N^4, N^4$ -二甲基-噻唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

步骤 A: 合成顺式- $N^2$ -{4-[(4-溴-2-三氟甲氧基-苄基氨基)-甲基]-环己基}- $N^4, N^4$ -二甲基-噻唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

5 实施例 24 步骤 B 获得的顺式-[4-(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-环己基甲基]-氨基甲酸苄基酯(4.57 g, 10.5 mmol)的 MeOH (46 mL) 溶液中加入 5% Pd/C (460 mg)。将混合物在氢气氛下于 50℃搅拌 3 天, 过滤, 然后浓缩获得无色固体(3.79g)。以上固体(500 mg, 1.67 mmol)的二氯甲烷(5 mL)溶液中加入实施例 13 步骤 A 获得的 4-溴-2-三氟甲  
10 氧基-苯甲醛(449 mg, 1.67 mmol)、AcOH (100 mg, 1.67 mmol)和 NaBH(OAc)<sub>3</sub> (531 g, 2.51 mmol)。将反应混合物用 CaCl<sub>2</sub> 管在室温下搅拌 9 h, 倾入饱和碳酸氢钠水溶液中, 水层用三氯甲烷萃取(三次)。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 通过中压液相色谱法提纯(NH-硅胶, 25% EtOAc 的己烷溶液), 然后浓缩。残余物的 EtOAc(1  
15 mL)溶液中加入 4 M 氯化氢的 EtOAc 溶液(5 mL)。在室温下搅拌反应混合物 30 min, 然后浓缩。将残余物的 Et<sub>2</sub>O(10mL)溶液在室温下搅拌 1 h, 过滤收集沉淀获得白色固体顺式- $N^2$ -{4-[(4-溴-2-三氟甲氧基-苄基氨基)-甲基]-环己基}- $N^4, N^4$ -二甲基-噻唑啉-2,4-二胺二盐酸盐(147 mg, 34%)。

20 ESI MS m/e 552, M (游离)+H<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.62 (s, 1 H), 10.07 (brs, 2 H), 8.66 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.90(d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.65 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.52(dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1 H), 7.33-7.48 (m, 2 H), 7.26 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 4.11-4.36 (m, 3 H), 3.51 (s, 6 H), 2.76-2.97 (m, 2 H), 1.51-2.27 (m,  
25 9 H)。

## 实施例 42



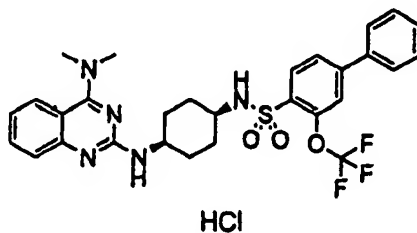
顺式- $N^4,N^4$ -二甲基- $N^2$ -{4-[(2-三氟甲氧基-苄基氨基)-甲基]-环己基}-噻唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

5 步骤 A: 合成顺式- $N^4,N^4$ -二甲基- $N^2$ -{4-[(2-三氟甲氧基-苄基氨基)-甲基]-环己基}-噻唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

按照实施例 41 步骤 A 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  474,  $M(\text{游离})+H^+$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  12.81 (s, 1 H), 9.97 (brs, 1 H), 8.69 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 8.16-8.28 (m, 1 H), 7.90 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 7.63 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 7.18-7.51 (m, 4 H), 4.31 (brs, 2 H), 4.15-4.30 (m, 1 H), 3.50 (s, 6 H), 2.70-2.94 (m, 2 H), 1.41-2.28 (m, 10 H).

## 实施例 43



15 顺式-N-[4-(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-环己基]-3-三氟甲氧基-联苯基-4-磺酰胺盐酸盐

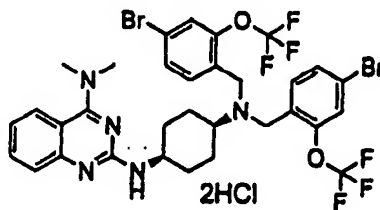
步骤 A: 合成顺式-N-[4-(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-环己基]-3-三氟甲氧基-联苯基-4-磺酰胺盐酸盐

20 按照实施例 36 步骤 A 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  586,  $M(\text{游离})+H^+$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  13.20 (brs, 1 H), 8.82 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H), 8.09 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1 H), 7.88

(d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 7.40-7.73 (m, 8 H), 7.25 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 5.41 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1 H), 4.07-4.22 (m, 1 H), 3.49 (s, 6 H), 3.37-3.62 (m, 1 H), 1.57-2.01 (m, 8 H).

#### 5 实施例 44



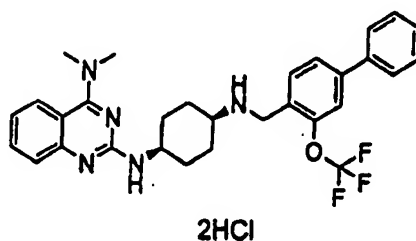
顺式- $N^2$ -{4-[双-(4-溴-2-三氟甲氧基-苄基)-氨基]-环己基}- $N^4, N^4$ -二甲基-喹唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

10 步骤 A: 合成顺式- $N^2$ -{4-[双-(4-溴-2-三氟甲氧基-苄基)-氨基]-环己基}- $N^4, N^4$ -二甲基-喹唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

按照实施例 37 步骤 B 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  790,  $M(\text{游离}) + H^+$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  12.50-12.82 (m, 2 H), 9.50-9.69 (m, 1 H), 8.39 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2 H), 7.91 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H), 7.66 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 7.48 (t,  $J = 8.7$  Hz, 2 H), 7.07-7.43 (m, 4 H), 4.06-4.67 (m, 5 H), 3.51 (s, 6 H), 2.97-3.27 (m, 1 H), 2.21-2.59 (m, 4 H), 1.89-2.17 (m, 2 H), 1.36-1.82 (m, 2 H).

#### 实施例 45



20 顺式- $N^4, N^4$ -二甲基- $N^2$ -{4-[(3-三氟甲氧基-联苯基-4-基甲基)-氨基]-环己基}-喹唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

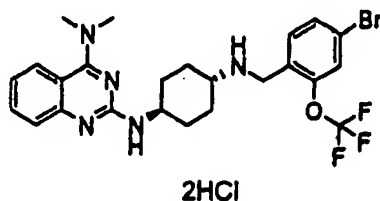


步骤 A: 合成顺式- $N^4,N^4$ -二甲基- $N^2$ -[4-[(3-三氟甲氧基-联苯基-4-基甲基)-氨基]-环己基]-噻唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

按照实施例 43 步骤 A 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  536,  $M(\text{游离})+H^+$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  12.63 (brs, 1 H), 10.07 (brs, 2 H), 8.68(d,  $J=7.3$  Hz, 1 H), 8.33 (d,  $J=8.1$  Hz, 1 H), 7.90 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 7.17-7.68 (m, 10 H), 4.40 (s, 2 H), 4.19-4.33 (m, 1 H), 3.50 (s, 6 H), 3.16-3.37 (m, 1 H), 2.03-2.48 (m, 6 H), 1.64-1.88 (m, 2 H).

#### 10 实施例 46



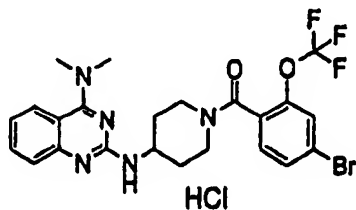
反式- $N^2$ -[4-(4-溴-2-三氟甲氧基-苄基氨基)-环己基]- $N^4,N^4$ -二甲基-噻唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

15 步骤 A: 合成反式- $N^2$ -[4-(4-溴-2-三氟甲氧基-苄基氨基)-环己基]- $N^4,N^4$ -二甲基-噻唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

按照实施例 37 步骤 B 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  537,  $M(\text{游离})^+$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  13.00 (brs, 1 H), 10.08 (brs, 2 H), 8.40 (d,  $J=7.2$  Hz, 1 H), 8.05 (d,  $J=8.2$  Hz, 1 H), 7.91 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 7.65 (t,  $J=7.7$  Hz, 1 H), 7.38-7.57 (m, 3 H), 7.26 (t,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 4.17 (s, 2 H), 3.83-4.06 (m, 1 H), 3.53 (s, 6 H), 2.76-2.99 (m, 1 H), 2.09-2.46 (m, 4 H), 1.74-2.00 (m, 2 H), 1.28-1.58 (m, 2 H).

## 实施例 47



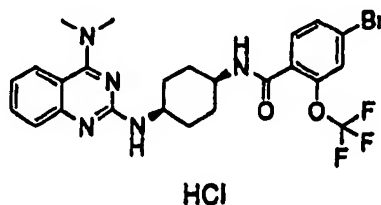
1-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-1-[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-哌啶-1-基]-甲酮盐酸盐

5 步骤 A: 合成(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-哌啶-1-基]-甲酮盐酸盐

实施例 13 步骤 B 获得的 4-溴-2-三氟甲氧基-苯甲酸(440 mg, 1.47 mmol)的二氯甲烷(5 mL)溶液中加入 DMF(1.1  $\mu$ L, 15  $\mu$ mol)和 SOCl<sub>2</sub>(175  $\mu$ L, 2.09 mmol)。将混合物在回流下搅拌 30 min, 然后浓缩获得浅黄色油状酰氯。实施例 30 步骤 B 获得的 N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基-N<sup>2</sup>-哌啶-4-基-喹唑啉-2,4-二胺(400 mg, 1.47 mmol)的二氯甲烷(4 mL)溶液中加入二异丙基乙胺(538  $\mu$ L, 3.08 mmol)。将混合物在 4℃冷却, 在 5℃以下加入以上酰氯的二氯甲烷(3 mL)溶液。在 4℃搅拌反应混合物 3 h。反应物用饱和碳酸氢钠水溶液猝灭, 水层用三氯甲烷萃取(三次)。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 然后快速色谱法提纯(NH-硅胶, 25% EtOAc 的己烷溶液)获得浅黄色油状物。以上油状物的 EtOAc(1 mL)溶液中加入 4 M 氯化氢的 EtOAc 溶液(0.26 mL)。在室温下搅拌混合物 50 min, 然后浓缩。将残余物的 Et<sub>2</sub>O(5 mL)溶液在室温下搅拌 30 min。过滤收集沉淀, 用 Et<sub>2</sub>O 洗涤, 然后减压干燥获得白色固体(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-哌啶-1-基]-甲酮盐酸盐(126 mg, 16%)。

ESI MS m/e 538, M(游离)+H<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  13.35 (brs, 1 H), 9.06 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.67(dt, J = 7.7, 0.9 Hz, 1 H), 7.43-7.61 (m, 3 H), 7.18-7.41 (m, 2 H), 4.00-4.44 (m, 2 H), 3.54 (s, 6 H), 3.03-3.78 (m, 3 H), 1.52-2.24 (m, 4 H)。

### 实施例 48



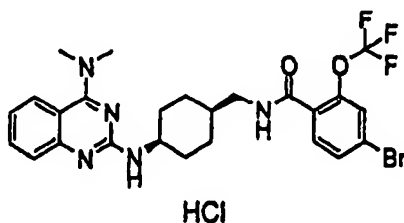
顺式-4-溴-N-[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基]-2-三氟甲氧基-苯甲酰胺二盐酸盐

步骤 A: 合成 4-溴-N-[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基]-2-三氟甲氧基-苯甲酰胺二盐酸盐

按照实施例 47 步骤 A 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  551,  $M(\text{游离})^+$ ;  $^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.24 (brs, 1 H), 8.95 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1 H), 7.92 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 7.71 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 7.60-7.67 (m, 1 H), 7.44-7.58 (m, 3 H), 7.20-7.34 (m, 1 H), 6.57 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 4.00-4.41 (m, 2 H), 3.53 (s, 6 H), 1.66-2.04 (m, 8 H).

### 实施例 49



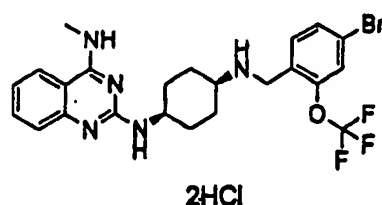
顺式-4-溴-N-[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基甲基]-2-三氟甲氧基-苯甲酰胺盐酸盐

步骤 A: 合成 4-溴-N-[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基甲基]-2-三氟甲氧基-苯甲酰胺盐酸盐

按照实施例 47 步骤 A 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  565,  $M(\text{游离})^+$ ;  $^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.20 (brs, 1 H), 8.93 (d,  $J=7.9$  Hz, 1 H), 7.90 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 7.84 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 7.42-7.70 (m, 4 H), 7.18-7.34 (m, 1 H), 6.87 (t,  $J=5.5$  Hz, 1 H), 4.34 (brs, 1 H), 3.51 (s, 6H), 3.43 (t,  $J=5.7$  Hz, 2 H), 1.52-2.17 (m, 9 H).

### 实施例 50



顺式- $N^2$ -[4-(4-溴-2-三氟甲氧基-苄基氨基)-环己基]- $N^4$ -甲基-喹唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

#### 步骤 A: 合成(2-氯-喹唑啉-4-基)-甲基-胺

将实施例 1 步骤 A 获得的 2,4-二氯-喹唑啉(125 g, 628 mmol)的 THF(1 L)溶液冷却至  $4^\circ\text{C}$ , 加入 40%  $\text{MeNH}_2$  的水溶液(136mL, 1.57 mol)。在室温下搅拌混合物 80 min。用饱和碳酸氢钠水溶液碱化所得溶液( $\text{pH} = 9$ ), 然后浓缩。过滤收集沉淀, 用水和己烷洗涤, 然后在  $80^\circ\text{C}$  干燥获得白色固体(2-氯-喹唑啉-4-基)-甲基-胺(114 g, 94%)。

ESI MS  $m/e$  193,  $M^+$ ;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.68-7.78(m, 3 H), 7.39-7.48(m, 1 H), 6.34 (brs, 1 H), 3.22 (d,  $J=4.8$  Hz, 3 H)。

步骤 B: 合成顺式-[4-(4-甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基]-氨基甲酸叔丁酯

按照实施例 1 步骤 G 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  372,  $M+H^+$ ;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36-7.56 (m, 3 H), 7.06 (ddd,  $J=8.2, 6.8, 1.3$  Hz, 1 H), 5.71 (brs, 1 H), 5.10 (brs, 1 H), 4.45-4.72(m, 1 H), 4.00-4.26(m, 1 H), 3.49-3.76(m,

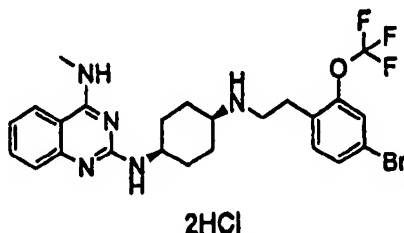
1 H), 3.12 (d,  $J=4.8$  Hz, 3 H), 1.50-1.93(m, 8 H), 1.46 (s, 9 H).

**步骤 C: 合成顺式- $N^2$ -[4-(4-溴-2-三氟甲氧基-苄基氨基)-环己基]- $N^4$ -甲基-喹唑啉-2,4-二胺二盐酸盐**

5           顺式-[4-(4-甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基]-氨基甲酸叔丁酯 (1.75 g, 4.71mmol)的 EtOAc(5mL)和  $\text{CHCl}_3$ (10 mL)悬浮液中加入 4 M 氯化氢的 EtOAc 溶液(15 mL)。在室温下搅拌反应混合物 2 h, 然后浓缩。残余物用饱和碳酸氢钠水溶液碱化, 水层用  $\text{CHCl}_3$  萃取(三次)。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩(2.15 g)。以上残余物(300  
10 mg, 1.11 mmol)的二氯甲烷(3 mL)悬浮液中加入实施例 13 步骤 A 获得的 4-溴-2-三氟甲氧基-苯甲醛(297 mg, 1.10 mmol)、AcOH (66 mg, 1.10 mmol)和  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (351 mg, 1.66 mmol)。将反应混合物用  $\text{CaCl}_2$  管在室温下搅拌 4 h, 倾入饱和碳酸氢钠水溶液中, 水层用三氯甲烷萃取(三次)。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 通过中压液  
15 相色谱法提纯(NH-硅胶, 50% EtOAc 的己烷溶液), 然后浓缩获得浅黄色油状物(91 mg)。残余物(71 mg)的 EtOAc(1 mL)溶液中加入 4 M 氯化氢的 EtOAc 溶液(5 mL)。在室温下搅拌反应混合物 30 min, 然后浓缩。将残余物的  $\text{Et}_2\text{O}$ (10 mL)溶液在室温下搅拌 1 h, 过滤收集沉淀获得白色固体顺式- $N^2$ -[4-(4-溴-2-三氟甲氧基-苄基氨基)-环己基]- $N^4$ -甲基-喹唑啉-2,4-二胺二盐酸盐(62 mg, 20%)。  
20

ESI MS  $m/e$  524,  $M(\text{游离})+\text{H}^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34-7.57(m, 6 H), 7.05 (ddd,  $J=8.2, 6.8, 1.4$  Hz, 1 H), 5.52 (brs, 1 H), 4.09-4.27(m, 1 H), 3.82 (s, 2 H), 3.12 (d,  $J=4.8$  Hz, 3 H), 2.57-2.72(m, 1 H), 1.41-1.94(m, 8 H).

# 实施例 51



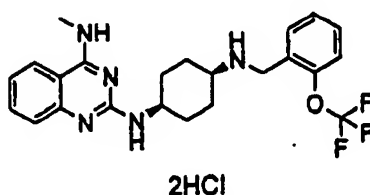
顺式- $N^2$ -{4-[2-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-乙基氨基]-环己基}- $N^4$ -甲基-噻唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

5 步骤 A: 合成顺式- $N^2$ -{4-[2-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-乙基氨基]-环己基}- $N^4$ -甲基-噻唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

按照实施例 50 步骤 C 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  538,  $M(\text{游离})+H^+$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  12.18 (brs, 1 H), 9.93 (brs, 3 H), 8.74 (d,  $J=6.2$  Hz, 1 H), 7.71-7.94 (m, 1 H), 7.60 (t, 1 H,  $J=7.7$  Hz, 1 H), 7.21-7.45 (m, 5 H), 3.94-4.26 (m, 1 H), 3.35-3.58 (m, 2 H), 3.08-3.33 (m, 3H), 2.94 (brs, 3 H), 1.64-2.42 (m, 8 H).

# 实施例 52



15 顺式- $N^4$ -甲基- $N^2$ -[4-(2-三氟甲氧基-苄基氨基)-环己基]-噻唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

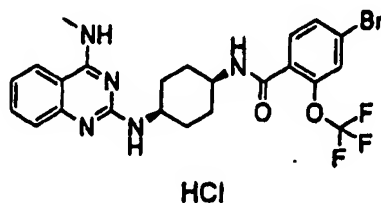
步骤 A: 合成顺式- $N^4$ -甲基- $N^2$ -[4-(2-三氟甲氧基-苄基氨基)-环己基]-噻唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

20 按照实施例 50 步骤 C 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  446,  $M(\text{游离})+H^+$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.36-7.56 (m, 4 H), 7.17-7.33 (m, 3 H), 7.04 (ddd, 1 H,  $J=8.2, 6.8,$

1.4 Hz, 1 H), 5.66 (brs, 1 H), 5.18 (brs, 1 H), 4.11-4.27 (m, 1 H), 3.87 (s, 2 H), 3.10(d, J= 4.8 Hz, 3 H), 2.60-2.74 (m, 1 H), 1.45-1.95 (m, 8H).

## 5 实施例 53



顺式-4-溴-N-[4-(4-甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-环己基]-2-三氟甲氧基-苯甲酰胺盐酸盐

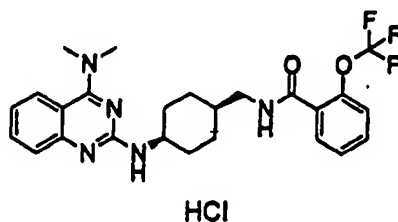
步骤 A: 合成顺式-4-溴-N-[4-(4-甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-环己基]-2-三氟甲氧基-苯甲酰胺盐酸盐

实施例 50 步骤 B 获得的顺式-[4-(4-甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-环己基]-氨基甲酸叔丁酯(1.75 g, 4.71mmol)的 EtOAc(5 mL)和 CHCl<sub>3</sub>(10 mL)悬浮液中加入 4 M 氯化氢的 EtOAc 溶液(15 mL)。在室温下搅拌反应混合物 2 h, 然后浓缩。残余物用饱和碳酸氢钠水溶液碱化, 水层用三氯甲烷萃取(三次)。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩。实施例 13 步骤 B 获得的 4-溴-2-三氟甲氧基-苯甲酸(331 mg, 1.16 mmol)的二氯甲烷(5 mL)溶液中加入 DMF(1 μL, 0.01 mmol)和 SOCl<sub>2</sub>(120 μL, 1.65mmol)。将混合物在回流下搅拌 30 min, 然后浓缩获得浅黄色油状酰氯。顺式-N<sup>2</sup>-(4-氨基-环己基)-N<sup>4</sup>-甲基-噻唑啉-2,4-二胺(300 mg, 1.11 mmol)的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3 mL)悬浮液中加入二异丙基乙胺(410 μL, 2.35mmol)。混合物用冰浴冷却, 滴加以上残余物的二氯甲烷(3 mL)溶液。在冰浴中搅拌反应混合物 3.5 h。用饱和碳酸氢钠水溶液猝灭反应物。水层用 CHCl<sub>3</sub> 萃取(三次)。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 然后用快速色谱法提纯(NH-硅胶, 50% EtOAc 的己烷溶液)获得浅黄色固体。残余物(116 mg)的 EtOAc (1 mL)溶液中加入 4 M

氯化氢的 EtOAc 溶液(5 mL)。在室温下搅拌反应混合物 30 min, 然后浓缩。将残余物的 Et<sub>2</sub>O(10 mL)溶液在室温下搅拌 1 h, 过滤收集沉淀获得白色固体 4-溴-N-[4-(4-甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基]-2-三氟甲氧基-苯甲酰胺(102 mg, 16%)。

- 5 ESI MS m/e 538, M(游离)+H<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.72 (s, 1 H), 8.66 (d, J= 7.1 Hz, 1 H), 8.35 (brs, 1 H), 8.16 (d, J= 7.7 Hz, 1 H), 7.74 (d, J= 8.4 Hz, 1 H), 7.48-7.60(m, 2 H), 7.40-7.43(m, 1 H), 7.30 (d, J= 8.4 Hz, 1 H), 7.19 (t, J= 7.8 Hz, 1 H), 6.57 (d, J= 8.1 Hz, 1 H), 4.34 (brs, 1 H), 4.15 (brs, 1 H), 3.22 (d, J= 3.9 Hz, 3 H), 1.90(m, 8 H).
- 10

#### 实施例 54



顺式-N-[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基甲基]-2-三氟甲氧基-苯甲酰胺盐酸盐

15

步骤 A: 合成顺式-N-[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基甲基]-2-三氟甲氧基-苯甲酰胺盐酸盐

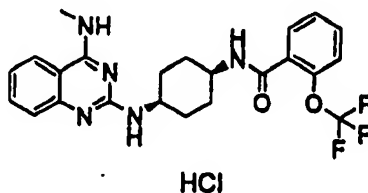
- 实施例 24 步骤 B 获得的顺式-[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基甲基]-氨基甲酸苄基酯(4.57 g, 10.5 mmol)的 MeOH (46 mL) 溶液中加入 5% Pd/C (460 mg)。将混合物在氢气气氛下于 50℃搅拌 3 天, 过滤, 然后浓缩获得白色固体(3.79 g)。以上固体(300 mg, 1.00 mmol)的二氯甲烷(3 mL)溶液中加入三乙胺(280 μL, 2.01mmol)。混合物用冰浴冷却, 滴加 2-三氟甲氧基-苯甲酰氯(236 mg, 1.05 mmol)的二氯甲烷(2 mL)溶液。将反应混合物在冰浴中搅拌 5 h。反应物用饱和碳酸氢钠水溶液猝灭。水层用 CHCl<sub>3</sub> 萃取(三次)。合并的有机层用硫酸
- 20
- 25



镁干燥, 过滤, 浓缩, 快速色谱法提纯(NH-硅胶, 33% EtOAc 的己烷溶液; 硅胶, 10% MeOH 的  $\text{CHCl}_3$  溶液), 然后浓缩。残余物的 EtOAc (1 mL) 溶液中加入 4 M 氯化氢的 EtOAc 溶液(5 mL)。在室温下搅拌反应混合物 30 min, 然后浓缩。将残余物的  $\text{Et}_2\text{O}$ (10 mL) 溶液在室温下搅拌 1 h, 过滤收集沉淀获得白色固体顺式-N-[4-(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-环己基甲基]-2-三氟甲氧基-苯甲酰胺盐酸盐(134 mg, 31%)。

ESI MS m/e 510,  $\text{M}(\text{游离})+\text{Na}^+$ ,  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.29 (s, 1 H), 8.89 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1 H), 7.93 (dd,  $J = 7.7, 1.8$  Hz, 1 H), 7.89 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 7.63 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1 H), 7.52 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1 H), 7.47 (dd,  $J = 8.1, 1.9$  Hz, 1 H), 7.39 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 7.29 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1 H), 7.23 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1 H), 6.77 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1 H), 4.18-4.36(m, 1 H), 3.51 (s, 6 H), 3.42 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 1.35-2.02(m, 9 H)。

### 实施例 55



顺式-N-[4-(4-甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-环己基]-2-三氟甲氧基-苯甲酰胺盐酸盐

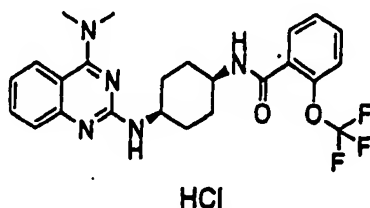
步骤 A: 合成顺式-N-[4-(4-甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-环己基]-2-三氟甲氧基-苯甲酰胺盐酸盐

按照实施例 54 步骤 A 的方法获得标题化合物。

ESI MS m/e 460,  $\text{M}(\text{游离})+\text{H}^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.61 (s, 1 H), 8.70 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1 H), 8.57 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 8.26(d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.82(dd,  $J = 7.7, 1.8$  Hz, 1 H), 7.08-7.57 (m, 6 H), 6.60(d,

$J = 8.1$  Hz, 1 H), 4.25-4.45 (m, 1 H), 4.01-4.25 (m, 1 H), 3.20 (d,  $J = 4.5$  Hz, 3 H), 1.53-2.18 (m, 8 H).

### 实施例 56



顺式-N-[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基]-2-三氟甲氧基-苯甲酰胺盐酸盐

步骤 A: 合成顺式-N-[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基]-2-三氟甲氧基-苯甲酰胺盐酸盐

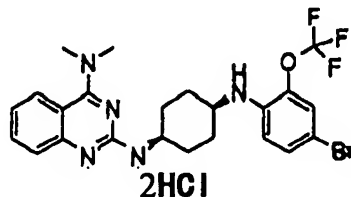
聚合物支撑的 DMAP (2.45 g, 7.35 mmol) 的二氯甲烷 (6 mL) 悬浮液中加入 2-三氟甲氧基-苯甲酰氯 (472 mg, 2.10 mmol) 和实施例 9 步骤 C 获得的顺式-N<sup>2</sup>-(4-氨基-环己基)-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基-喹唑啉-2,4-二胺 (300 mg, 1.05 mmol)。在室温下搅拌混合物 24 h, 过滤, 倾入饱和碳酸氢钠水溶液中。水层用三氯甲烷萃取 (三次)。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 通过中压液相色谱法提纯 (NH-硅胶, 25% EtOAc 的己烷溶液), 然后浓缩。残余物的 EtOAc (1 mL) 溶液中加入 4 M 氯化氢的 EtOAc 溶液 (10 mL)。在室温下搅拌反应混合物 1 h, 然后浓缩。将残余物的 Et<sub>2</sub>O (10 mL) 溶液在室温下搅拌 1 h, 过滤收集沉淀获得白色固体顺式-N-[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基]-2-三氟甲氧基-苯甲酰胺盐酸盐 (145 mg, 27%)。

ESI MS  $m/e$  474,  $M+H^+$ ; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  13.22 (s, 1 H), 8.88 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 7.90 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 7.79 (dd,  $J = 7.6, 1.9$  Hz, 1 H), 7.64 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 7.52 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1 H), 7.47 (dd,  $J = 8.1, 1.9$  Hz, 1 H), 7.37 (dt,  $J = 7.5, 1.2$  Hz, 1 H), 7.20-7.33 (m, 2 H), 6.66 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 4.06-4.36 (m, 2 H), 3.52

(s, 6 H), 1.55-2.21(m, 8 H)。

### 实施例 57

5



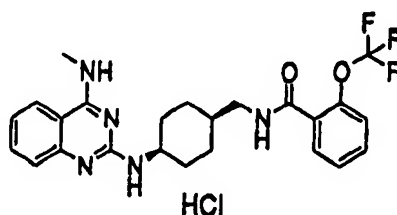
顺式- $N^2$ -[4-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基氨基)-环己基]- $N^4,N^4$ -二甲基-喹唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

10 步骤 A: 合成顺式- $N^2$ -[4-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基氨基)-环己基]- $N^4,N^4$ -二甲基-喹唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

在玻璃烧瓶中加入 18-冠-6 (647 mg, 2.45 mmol)、4-溴-1-碘-2-三氟甲氧基-苯(770 mg, 2.10 mmol)、实施例9步骤C获得的顺式- $N^2$ -(4-氨基-环己基)- $N^4,N^4$ -二甲基-喹唑啉-2,4-二胺(500 mg, 1.75 mmol)、叔丁醇钠(235 mg, 2.45 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(160 mg, 0.175 mmol)、(R)-(+)-2,2'-双(二苄基膦基)-1,1'-联萘(160 mg, 0.175 mmol)和 THF (3.5 mL)。在回流下搅拌反应混合物 18 h。将混合物通过硅藻土垫过滤，浓缩，然后用快速色谱法提纯(NH-硅胶，33% EtOAc 的己烷溶液)获得浅黄色油状物。以上油状物的  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 mL)溶液中加入 4M 氯化氢的 EtOAc 溶液(0.3 mL)。在室温下搅拌混合物 30 min，然后浓缩。残余物的  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 mL)溶液在室温下搅拌 15 min。过滤收集沉淀，用乙醚洗涤，然后减压干燥获得白色固体顺式- $N^2$ -[4-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基氨基)-环己基]- $N^4,N^4$ -二甲基-喹唑啉-2,4-二胺二盐酸盐(189 mg, 18%)。

25 ESI MS  $m/e$  524,  $M(\text{游离})+H^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.04 (s, 1 H), 8.85 (d,  $J=7.9$  Hz, 1 H), 7.90 (d,  $J=8.1$  Hz, 1 H), 7.61-7.70(m, 1 H), 7.53 (d,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 7.22-7.31(m, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 4.28 (brs, 1H), 3.52 (s, 6 H), 3.30-3.45(m, 2 H), 1.64-2.08 (m, 8 H)。

# 实施例 58



顺式-N-[4-(4-甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基甲基]-2-三氟甲氧基-  
5 苯甲酰胺盐酸盐

步骤 A: 合成顺式-[4-(4-甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基甲基]-氨基甲酸苄基酯

按照实施例 1 步骤 G 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  420,  $M(\text{游离})+H^+$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$   
10 7.20-7.59(m, 8 H), 7.04 (ddd,  $J=8.2, 6.8, 1.3$  Hz, 1 H), 5.54-5.76(m, 1 H), 5.10 (s, 2 H), 4.78-5.24 (m, 2 H), 4.18-4.36(m, 1 H), 3.11 (d,  $J=4.8$  Hz, 3 H), 2.92-3.16(m, 2 H), 1.06-1.94(m, 9 H).

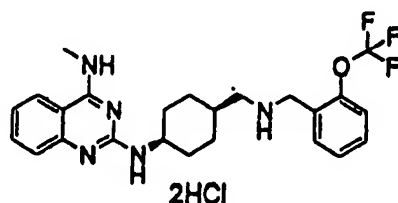
步骤 B: 合成顺式-N-[4-(4-甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基甲基]-  
15 2-三氟甲氧基-苯甲酰胺盐酸盐

顺式-[4-(4-甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基甲基]-氨基甲酸苄基酯(2.73 g, 6.50 mmol)的 MeOH (27 mL)溶液中加入 10% Pd/C (273 mg)。将混合物在氢气氛下于 50℃搅拌 14 h, 过滤, 然后浓缩获得无色固体(1.95 g)。聚合物支撑的 DMAP (2.45 g, 7.35 mmol)的二氯甲烷 (10 mL)悬浮液中加入 2-三氟甲氧基-苯甲酰氯(472 mg, 2.10 mmol)和以上固体(300 mg, 1.05 mmol)。在室温下搅拌混合物 2.5 天, 过滤, 倾入饱和碳酸氢钠水溶液中。水层用  $CHCl_3$  萃取(三次)。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 通过中压液相色谱法(NH-硅胶, 50% EtOAc 的己烷溶液)和快速色谱法(硅胶, 20%MeOH 的  $CHCl_3$  溶液)提  
20 纯, 然后浓缩。残余物的 EtOAc(1 mL)溶液中加入 4 M 氯化氢的 EtOAc  
25

溶液(5 mL)。在室温下搅拌反应混合物 30 min, 然后浓缩。将残余物的 Et<sub>2</sub>O(5 mL)溶液在室温下搅拌 1 h, 过滤收集沉淀获得白色固体顺式-N-[4-(4-甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基甲基]-2-三氟甲氧基-苯甲酰胺盐酸盐(20 mg, 4%)。

- 5 ESI MS m/e 474, M+H<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.82 (s, 1 H), 8.63 (d, J= 7.3 Hz, 1 H), 7.97-8.12 (m, 2 H), 7.91 (dd, J= 7.6, 1.5 Hz, 1 H), 7.54 (t, J= 7.6 Hz, 1 H), 7.48 (dt, J= 7.9, 1.8 Hz, 1 H), 7.38 (t, J= 7.0 Hz, 1 H), 7.26-7.35 (m, 2 H), 7.19 (t, J= 7.6 Hz, 1 H), 6.77 (t, J= 5.8 Hz, 1 H), 4.30-4.41(m, 1 H), 3.41 (t, J= 6.4 Hz, 2 H),  
10 3.20 (d, J= 3.7 Hz, 3 H), 1.48-2.01 (m, 9 H)。

### 实施例 59



- 15 顺式-N<sup>4</sup>-甲基-N<sup>2</sup>-{4-[(2-三氟甲氧基-苄基氨基)-甲基]-环己基}-喹唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

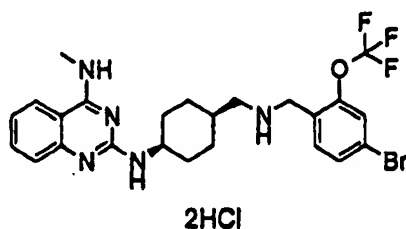
步骤 A: 合成顺式-N<sup>4</sup>-甲基-N<sup>2</sup>-{4-[(2-三氟甲氧基-苄基氨基)-甲基]-环己基}-喹唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

- 20 实施例 58 步骤 A 获得的顺式-[4-(4-甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基甲基]-氨基甲酸苄基酯(2.73 g, 6.50 mmol)的 MeOH(27 mL)溶液中加入 10% Pd/C (273 mg)。将混合物在氢气氛下于 50℃搅拌 14 h, 过滤, 然后浓缩获得无色固体(1.95 g)。以上固体(300 mg, 1.05 mmol)的 MeOH (3 mL)溶液中加入 2-三氟甲氧基-苯甲醛(200 mg, 1.05 mmol)、AcOH (63 mg, 1.05 mmol)和 NaBH<sub>3</sub>CN (99 mg, 1.58 mmol)。将反应混合物用 CaCl<sub>2</sub> 管在室温下搅拌 4 h, 倾入 1 M 氢氧化钠水溶液  
25 中, 水层用三氟甲烷萃取(三次)。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过

滤，浓缩，通过中压液相色谱法(NH 硅胶，50% EtOAc 的己烷溶液)和快速色谱法(硅胶，10%MeOH 的  $\text{CHCl}_3$  溶液)提纯，然后浓缩。残余物的 EtOAc (1 mL)溶液中加入 4 M 氯化氢的 EtOAc 溶液(5 mL)。在室温下搅拌反应混合物 30 min，然后浓缩。将残余物的  $\text{Et}_2\text{O}$ (10mL)溶液在室温下搅拌 1 h，过滤收集沉淀获得白色固体顺式- $\text{N}^4$ -甲基- $\text{N}^2$ -{4-[(2-三氟甲氧基-苄基氨基)-甲基]-环己基}-喹唑啉-2,4-二胺二盐酸盐(175 mg, 33%)。

ESI MS  $m/e$  460,  $\text{M}(\text{游离})+\text{H}^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.49 (brs, 1 H), 9.74(brs, 1 H), 9.57 (d,  $J=4.4$  Hz, 1 H), 8.43 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 8.27 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 8.13 (dd,  $J=7.5, 1.8$  Hz, 1 H), 7.24-7.51 (m, 4 H), 6.95-7.16 (m, 2 H), 4.28 (s, 2 H), 4.13-4.38 (m, 1 H), 2.99 (d,  $J=4.5$  Hz, 3 H), 2.92 (d,  $J=4.8$  Hz, 2 H), 1.41-2.19 (m, 9 H)。

## 实施例 60



顺式- $\text{N}^2$ -{4-[(4-溴-2-三氟甲氧基-苄基氨基)-甲基]-环己基}- $\text{N}^4$ -甲基-喹唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

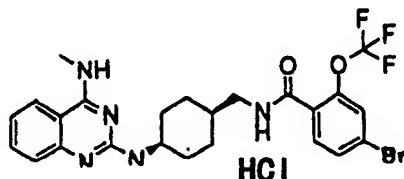
步骤 A: 合成顺式- $\text{N}^2$ -{4-[(4-溴-2-三氟甲氧基-苄基氨基)-甲基]-环己基}- $\text{N}^4$ -甲基-喹唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

按照实施例 59 步骤 A 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  538,  $\text{M}(\text{游离})+\text{H}^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.23 (brs, 1 H), 9.75 (brs, 2 H), 9.46 (brs, 1 H), 8.43 (d,  $J=7.9$  Hz, 1 H), 8.29 (d,  $J=8.5$  Hz, 1 H), 8.08 (d,  $J=8.5$  Hz, 1 H), 7.55 (dd,  $J=8.6, 1.8$  Hz, 1 H), 7.44-7.52 (m, 2 H), 7.14 (t,  $J=7.3$  Hz, 1 H), 7.07 (d,

$J = 7.9$  Hz, 1 H), 4.24 (s, 2 H), 4.19-4.30 (m, 1 H), 2.88-3.05 (m, 5 H), 1.38-1.84 (m, 9 H).

### 实施例 61



顺式-4-溴-N-[4-(4-甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基甲基]-2-三氟甲氧基-苯甲酰胺盐酸盐

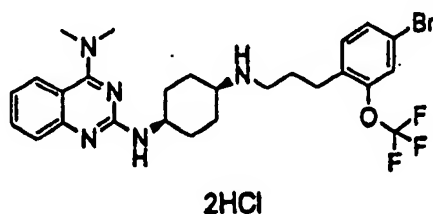
步骤 A: 合成顺式-4-溴-N-[4-(4-甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基甲基]-2-三氟甲氧基-苯甲酰胺盐酸盐

实施例 58 步骤 A 获得的顺式-[4-(4-甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基甲基]-氨基甲酸苄基酯(2.73 g, 6.50 mmol)的 MeOH(27 mL)溶液中加入 10% Pd/C (273 mg)。将混合物在氢气氛围下于 50℃ 搅拌 14 h, 过滤, 然后浓缩获得白色固体顺式-N<sup>2</sup>-(4-氨基甲基-环己基)-N<sup>4</sup>-甲基-喹唑啉-2,4-二胺(1.95 g)。实施例 13 步骤 B 获得的 4-溴-2-三氟甲氧基-苯甲酸(599 mg, 2.10 mmol)的二氯甲烷(6 mL)溶液中加入 DMF(1 μL, 14.7 μmol)和 SOCl<sub>2</sub> (190 μL, 2.60 mmol)。将混合物在回流下搅拌 30 min, 然后浓缩获得浅黄色油状酰氯。聚合物支撑的 DMAP(2.45 g, 7.35 mmol)的二氯甲烷(6 mL)悬浮液中加入以上酰氯和顺式-N<sup>2</sup>-(4-氨基甲基-环己基)-N<sup>4</sup>-甲基-喹唑啉-2,4-二胺(300 mg)。在室温下搅拌混合物 24 h, 过滤, 倾入饱和碳酸氢钠水溶液中。水层用三氯甲烷萃取(三次)。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 通过中压液相色谱法提纯(NH-硅胶, 50% EtOAc 的己烷溶液), 然后浓缩。残余物的 EtOAc(1 mL)溶液中加入 4 M 氯化氢的 EtOAc 溶液(10 mL)。在室温下搅拌反应混合物 1 h, 然后浓缩。将残余物的 Et<sub>2</sub>O(10 mL)溶液在室温下搅拌 1 h, 过滤收集沉淀获得白色固体顺式-4-溴-N-[4-(4-甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基甲基]-2-三氟甲氧基-苯甲酰胺盐

酸盐(47 mg, 8%)。

ESI MS  $m/e$  551,  $M(\text{游离})^+$ ;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.61 (s, 1 H), 8.56 (d,  $J=7.3$  Hz, 1 H), 8.40(brs, 1 H), 8.15 (d,  $J=8.5$  Hz, 1 H), 7.78 (d,  $J=8.5$  Hz, 1 H), 7.45-7.55 (m, 2 H), 7.42 (t,  $J=1.5$  Hz, 1 H), 7.26 (d,  $J=8.5$  Hz, 1 H), 7.17 (t,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 6.88 (t,  $J=5.8$  Hz, 1 H), 4.32-4.44 (m, 1 H), 3.40 (t,  $J=6.1$  Hz, 2 H), 3.20 (d,  $J=4.3$  Hz, 3 H), 1.49-2.00 (m, 8 H)。

## 实施例 62



顺式- $N^2$ -{4-[3-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-丙基氨基]-环己基}- $N^4,N^4$ -二甲基-喹唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

步骤 A: 合成(E)-3-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-丙烯酸乙酯

(乙氧基-甲氧基甲基-氧磷基)-乙酸乙酯(3.45 g, 15.4 mmol)的 THF(230 mL)溶液中加入 60%分散于油中的氢化钠(370 mg, 15.4 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 50 min, 然后在 4℃冷却。反应混合物中加入 4-溴-2-三氟甲氧基-苯甲醛(3 g, 11.2 mmol)的 THF(100 ml)溶液。在室温下搅拌混合物 15 h。将溶液倾入水中, 水层用 EtOAc 萃取(三次)。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 然后快速色谱法提纯(硅胶, 5% EtOAc 的己烷溶液)获得无色油状物(E)-3-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-丙烯酸乙酯(2.98 g, 79%)。

CI MS  $m/e$  339,  $M+H^+$ ;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.85 (d,  $J=15.8$  Hz, 1 H), 7.42-7.58 (m, 3 H), 6.48 (d,  $J=15.8$  Hz, 1 H), 4.29 (q,  $J=7.0$  Hz, 2 H), 1.35 (t,  $J=7.0$  Hz, 3 H)。



**步骤 B: 合成 3-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-丙-1-醇**

将氢化铝锂(834 mg, 22.0 mmol)的乙醚(20 mL)悬浮液在 4℃ 冷却。滴加(E)-3-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-丙烯酸乙酯(2.98 g, 8.79 mmol)的乙醚(9 mL)溶液, 将混合物在室温下搅拌 90 分钟。反应物用 EtOAc(6 ml)猝灭, 滴加饱和氯化铵水溶液。水层用 EtOAc 萃取(三次)。合并的有机层用 1 M 盐酸水溶液洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 然后通过快速色谱法(硅胶, 25% EtOAc 的己烷溶液)提纯获得无色油状物 3-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-丙-1-醇(1.14 g, 43%)。

ESI MS m/e 298, M<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.10-7.43(m, 3H), 3.68 (t, J= 6.4 Hz, 2H), 2.67-2.80 (m, 2 H), 1.75-1.94 (m, 2 H)。

**步骤 C: 合成 3-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-丙醛**

将 3-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-丙-1-醇(1.03 g, 3.44 mmol)的二氯甲烷(47 ml)溶液在 4℃ 冷却, 加入硅藻土(1.4 g)和氯代铬酸吡啶鎓(1.11 g, 5.16 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 6 小时, 通过硅藻土垫过滤, 浓缩, 然后通过快速色谱法(硅胶, 16% EtOAc 的己烷溶液)提纯获得无色油状物 3-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-丙醛(659 mg, 64%)。

CI MS m/e 297, M+H<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.80 (t, J= 1.1 Hz, 1H), 7.32-7.42 (m, 2H), 7.17 (t, J= 8.4 Hz, 1H), 2.96 (t, J= 7.4 Hz, 2H), 2.72-2.81 (m, 2 H)。

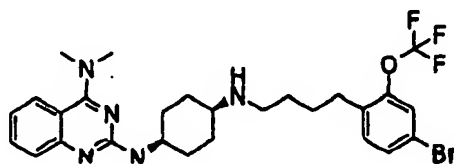
**步骤 D: 合成顺式-N<sup>2</sup>-{4-[3-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-丙基氨基]-环己基}-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基-噻唑啉-2,4-二胺二盐酸盐**

按照实施例 37 步骤 B 的方法获得标题化合物。

ESI MS m/e 566, M(游离)+H<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.81 (d, J= 7.2 Hz, 1 H), 7.91 (d, J= 7.9 Hz, 1 H), 7.60-7.70 (m, 1 H), 7.49 (d, J= 8.4 Hz, 1 H), 7.12-7.42 (m, 5 H), 4.31 (brs, 1 H), 3.52 (s, 6 H), 3.23 (brs, 1 H), 3.02-3.14 (m, 2 H), 2.78 (d, J= 7.8 Hz, 2 H),

19.7-2.36 (m, 8 H), 1.59-1.85 (m, 2 H).

### 实施例 63



2 HCl

5 顺式- $N^2$ -{4-[4-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-丁基氨基]-环己基}- $N^4,N^4$ -二甲基-喹唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

步骤 A: 合成(E)-4-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-丁-2-烯酸乙酯

按照实施例 62 步骤 A 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  352,  $M^+$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.33-7.53 (m, 3 H), 6.64 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1 H), 6.37 (dt,  $J = 16.2$ , 7.1 Hz, 1 H), 4.18 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2 H), 3.28 (dd,  $J = 7.1$ , 1.5 Hz, 2 H), 1.29 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H).

步骤 B: 合成 4-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-丁-1-醇

15 按照实施例 62 步骤 B 的方法获得标题化合物。

EI MS  $m/e$  312,  $M^+$ ;  $^1H$  NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.10-7.42 (m, 3H), 3.68 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 2.60-2.82 (m, 2 H), 1.50-1.79 (m, 4 H), 1.10-1.50 (brs, 1 H).

20 步骤 C: 合成 4-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-丁醛

按照实施例 62 步骤 C 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  311,  $M+H^+$ ;  $^1H$  NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.79 (s, 1H), 7.02-7.22 (m, 3H), 2.60-2.84 (m, 2H), 2.49 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 1.81-2.03 (m, 2 H).

25

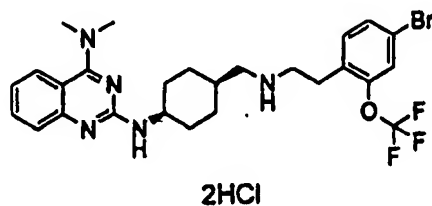
步骤 D: 合成顺式- $N^2$ -{4-[4-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-丁基氨基]-环己基}

基}-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基-喹唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

实施例 9 步骤 C 获得的顺式-N<sup>2</sup>-(4-氨基-环己基)-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基-喹唑啉-2,4-二胺(240 mg, 0.84 mmol)的甲醇(3 mL)悬浮液中加入 4-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-丁醛(262 mg, 0.84 mmol)、AcOH (79 mg, 1.26 mmol)和 NaBH<sub>3</sub>CN(79 mg, 1.26 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 8 h。反应物用饱和碳酸氢钠水溶液猝灭。水层用三氯甲烷萃取(三次)。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 然后用中压液相色谱法提纯(NH-硅胶, 50% EtOAc 的己烷溶液)获得浅黄色固体。以上固体的 EtOAc(2 mL)溶液中加入 4 M 氯化氢的 EtOAc 溶液(10 mL)。在室温下搅拌混合物 1 h, 然后浓缩。将残余物的 Et<sub>2</sub>O(20 mL)溶液在室温下搅拌 1 h。过滤收集固体, 用 Et<sub>2</sub>O 洗涤, 然后减压干燥获得白色固体顺式-N<sup>2</sup>-{4-[4-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-丁基氨基]-环己基}-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基-喹唑啉-2,4-二胺二盐酸盐(220 mg, 40%)。

ESI MS m/e 580, M(游离)+H<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.73 (brs, 1 H), 9.55 (brs, 2 H), 8.66-8.88 (m, 1 H), 7.92 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 7.66 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.12-7.40 (m, 3 H), 4.20-4.42 (m, 1 H), 3.52 (s, 6 H), 2.92-3.42 (m, 3 H), 2.60-2.78 (m, 2 H), 1.58-2.59 (m, 12 H)。

20 实施例 64



顺式-N<sup>2</sup>-(4-{[2-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-乙基氨基]-甲基}-环己基)-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基-喹唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

步骤 A: 合成 N<sup>2</sup>-(4-氨基甲基-环己基)-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基-喹唑啉-2,4-二胺

25 实施例 24 步骤 B 获得的顺式-[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨

基)-环己基甲基]-氨基甲酸苄基酯(12.1 g, 27.9 mmol)的 MeOH (120 mL) 溶液中加入 10% Pd/C (1.21 g)。将混合物在氢气氛下于 50℃ 搅拌 19 小时, 过滤, 浓缩, 然后通过快速色谱法(NH-硅胶, 66% EtOAc 的 己烷溶液至 15% MeOH 的氯仿溶液)提纯获得黄色固体 N<sup>2</sup>-(4-氨基甲  
5 基-环己基)-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基-喹唑啉-2,4-二胺(6.9 g, 83%)。

CI MS m/e 300, M+H<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.81 (d, J= 8.4 Hz, 1 H), 7.40-7.51 (m, 2 H), 6.98-7.04 (m, 1 H), 5.04 (d, J= 7.3 Hz, 1 H), 4.24-4.30 (m, 1 H), 3.27 (s, 6 H), 2.60 (d, J= 6.4 Hz, 2 H), 1.81-1.96 (m, 2 H), 1.57-1.76 (m, 4 H), 0.90-1.51 (m, 5 H)。

10

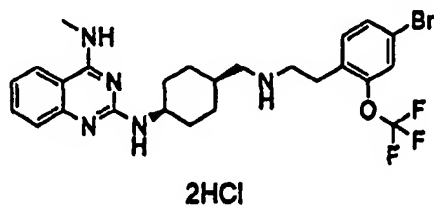
步骤 B: 合成顺式-N<sup>2</sup>-(4-{[2-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-乙基氨基]-甲  
基}-环己基)-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基-喹唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

按照实施例 37 步骤 B 的方法获得标题化合物。

ESI MS m/e 566, M(游离)+H<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.45  
15 (s, 1 H), 9.74 (brs, 2 H), 8.70 (d, J= 7.6 Hz, 1 H), 7.90 (d, J= 8.4 Hz, 1 H), 7.66 (t, J= 7.6 Hz, 1 H), 7.17-7.52 (m, 4 H), 4.30 (brs, 1 H), 3.52 (s, 6 H), 3.32-3.50 (m, 2 H), 3.17 (brs, 2 H), 3.01 (brs, 2 H), 1.56-2.10 (m, 9 H)。

20

## 实施例 65



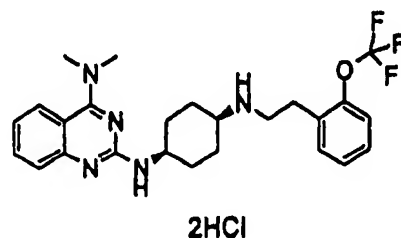
顺式-N<sup>2</sup>-(4-{[2-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-乙基氨基]-甲  
基}-环己基)-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基-喹唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

步骤 A: 合成顺式-N<sup>2</sup>-(4-{[2-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-乙基氨基]-甲  
25 基}-环己基)-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基-喹唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

按照实施例 59 步骤 A 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  552,  $M(\text{游离})+H^+$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  11.66 (s, 1 H), 9.62 (brs, 1 H), 9.40 (brs, 1 H), 8.05-8.50 (m, 2 H), 7.21-7.58 (m, 4 H), 6.96-7.21 (m, 2 H), 4.26 (brs, 1 H), 3.41 (brs, 2 H), 2.75-3.31 (m, 7 H), 1.30-2.24 (m, 9 H).

### 实施例 66



顺式- $N^4,N^4$ -二甲基- $N^2$ -{4-[2-(2-三氟甲氧基-苯基)-乙基氨基]-环己基}-  
喹唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

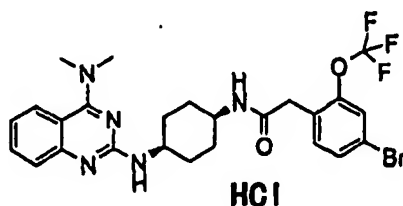
步骤 A: 合成顺式- $N^4,N^4$ -二甲基- $N^2$ -{4-[2-(2-三氟甲氧基-苯基)-乙基氨基]-环己基}-喹唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

实施例 37 步骤 B 获得的顺式- $N^2$ -{4-[2-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-乙基氨基]-环己基}- $N^4,N^4$ -二甲基]-喹唑啉-2,4-二胺二盐酸盐 (250 mg, 0.4 mmol) 的 EtOH (5 mL) 溶液中加入 10% Pd/C (75 mg)。将混合物在氢气氛、室温下搅拌 17 h, 过滤, 倾入饱和碳酸氢钠水溶液中。水层用三氯甲烷萃取(三次)。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 通过快速色谱法提纯(NH-硅胶, 50% EtOAc 的己烷溶液)获得无色油状物。以上油状物的 EtOAc (4 mL) 溶液中加入 4 M 氯化氢的 EtOAc 溶液 (0.25 mL)。在室温下搅拌混合物 1 h, 然后浓缩。将残余物悬浮于  $Et_2O$  (15 mL), 在室温下搅拌 1 h。过滤收集固体, 用乙醚洗涤, 减压干燥获得白色固体顺式- $N^4,N^4$ -二甲基- $N^2$ -{4-[2-(2-三氟甲氧基-苯基)-乙基氨基]-环己基}-喹唑啉-2,4-二胺二盐酸盐 (104 mg, 48%)。

ESI MS  $m/e$  474,  $M(\text{游离})+H^+$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  12.62

(s, 1 H), 9.78 (brs, 2 H), 8.71 (brs, 1 H), 7.93 (d, J= 8.4 Hz, 1 H), 7.39-7.77 (m, 3 H), 7.14-7.37 (m, 4 H), 4.33 (brs, 1 H), 3.15-3.71 (m, 11 H), 1.93-2.53 (m, 6 H), 1.62-1.89 (m, 2 H).

## 5 实施例 67



顺式-2-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-N-[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基]-乙酰胺盐酸盐

步骤 A: 合成(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-乙酸

10 按照实施例 13 步骤 B 的方法获得标题化合物。

ESI MS m/e 298, M<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39-7.47 (m, 2 H), 7.22 (d, J= 8.1 Hz, 1 H), 3.70 (s, 2 H).

步骤 B: 合成顺式-2-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-N-[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基]-乙酰胺盐酸盐

15

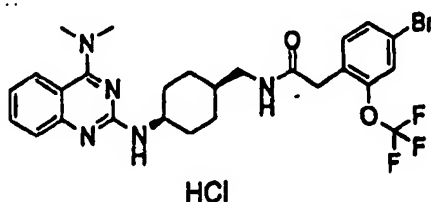
按照实施例 47 步骤 A 的方法获得标题化合物。

ESI MS m/e 566, M(游离)+H<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.15 (s, 1 H), 8.91 (d, J= 7.7 Hz, 1 H), 7.89 (d, J= 8.4 Hz, 1 H), 7.61-7.70 (m, 1 H), 7.48-7.56 (m, 1 H), 7.39-7.45 (m, 1 H), 7.21-7.33 (m, 2 H), 6.02 (d, J= 8.8 Hz, 1 H), 4.19-4.33 (m, 1 H), 3.82-4.03 (m, 1 H), 3.53 (s, 2 H), 3.51 (s, 6 H), 1.64-1.97 (m, 8 H).

20

25

### 实施例 68



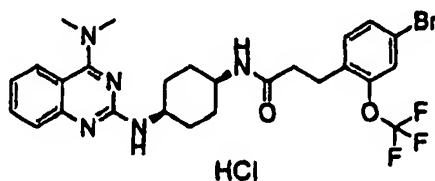
顺式-2-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-N-[4-(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-环己基甲基]-乙酰胺盐酸盐

5 步骤 A: 合成顺式-2-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-N-[4-(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-环己基甲基]-乙酰胺盐酸盐

按照实施例 47 步骤 A 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  580,  $M(\text{游离})+H^+$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  12.85 (brs, 1 H), 9.08 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 7.90 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 7.58-7.72 (m, 1 H), 7.19-7.54 (m, 5 H), 6.81-6.98 (m, 1 H), 4.28-4.51 (m, 1 H),  
10 3.83 (s, 2 H), 3.51 (s, 6 H), 3.29-3.34 (m, 2 H), 1.42-2.03 (m, 9 H).

### 实施例 69



15 顺式-3-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-N-[4-(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-环己基]-丙酰胺盐酸盐

步骤 A: 合成 3-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-丙酸

在  $4^\circ C$  向实施例 62 步骤 B 获得的 3-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-丙-1-醇(1 g, 3.34 mmol)的丙酮(15 mL)溶液中加入 Jones 试剂(4 mL)。在室温下搅拌混合物 2 h。将溶液倾入水(50 ml)中,水层用乙醚萃取(三次)。合并的有机层用硫酸镁干燥,过滤,浓缩,然后用快速色谱法提纯(硅胶, 25% EtOAc 的己烷溶液)获得无色油状物 3-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-丙酸(930 mg, 89%)。  
20

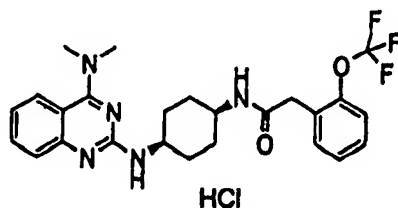
ESI MS  $m/e$  313,  $M^+$ ,  $^1H$  NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.31-7.50 (m, 2 H), 7.10-7.29 (m, 1 H), 2.97 (t,  $J=7.7$  Hz, 2 H), 2.65 (t,  $J=7.7$  Hz, 2 H).

5      **步骤 B: 合成顺式-3-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-N-[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基]-丙酰胺盐酸盐**

按照实施例 47 步骤 A 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  580,  $M(\text{游离})+H^+$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  13.12 (brs, 1 H), 8.92 (d,  $J=7.9$  Hz, 1 H), 7.90 (d,  $J=8.3$  Hz, 1 H), 7.47-7.73 (m, 2 H), 7.15-7.44 (m, 3 H), 5.92 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 4.18-4.38 (m, 1 H), 3.76-4.03 (m, 1 H), 3.51 (s, 6 H), 2.98 (t,  $J=7.7$  Hz, 2 H), 2.44 (t,  $J=7.7$  Hz, 2 H), 1.55-1.96 (m, 9 H).

**实施例 70**



15

**顺式-N-[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基]-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-乙酰胺盐酸盐**

**步骤 A: 合成顺式-N-[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基]-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-乙酰胺盐酸盐**

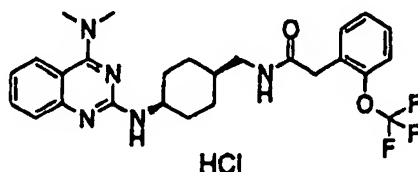
20      按照实施例 47 步骤 A 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  488,  $M(\text{游离})+H^+$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  13.20 (s, 1 H), 8.84 (d,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 7.89 (d,  $J=8.7$  Hz, 1 H), 7.60-7.70 (m, 1 H), 7.49-7.56 (m, 1 H), 7.20-7.43 (m, 5 H), 5.98 (d,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 4.23 (brs, 1 H), 3.84-4.03 (m, 1 H), 3.59 (s, 2 H), 3.50 (s, 6 H), 1.62-1.98 (m, 8 H).

25



# 实施例 71



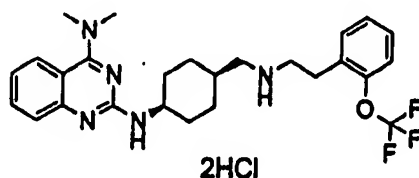
顺式-N-[4-(4-二甲基氨基-喹啉-2-基氨基)-环己基甲基]-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-乙酰胺盐酸盐

步骤 A: 合成顺式-N-[4-(4-二甲基氨基-喹啉-2-基氨基)-环己基甲基]-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-乙酰胺盐酸盐

按照实施例 47 步骤 A 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  502,  $M(\text{游离})+H^+$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  12.99 (s, 1 H), 8.99 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H), 7.90 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 7.63 (t,  $J = 7.62$  Hz, 1 H), 7.38-7.54 (m, 2 H), 7.16-7.34 (m, 4 H), 6.55 (brs, 1 H), 4.28-4.43 (m, 1 H), 3.81 (s, 2 H), 3.51 (s, 6 H), 3.27 (s, 2 H), 1.46-1.99 (m, 9 H).

# 实施例 72



顺式-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基-N<sup>2</sup>-(4-([2-(2-三氟甲氧基-苯基)-乙基氨基]-甲基)-环己基)-喹啉-2,4-二胺二盐酸盐

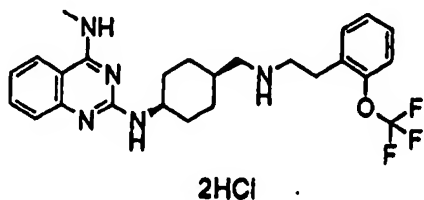
步骤 A: 合成顺式-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基-N<sup>2</sup>-(4-([2-(2-三氟甲氧基-苯基)-乙基氨基]-甲基)-环己基)-喹啉-2,4-二胺二盐酸盐

实施例 71 步骤 A 获得的顺式-N-[4-(4-二甲基-喹啉-2-基氨基)-环己基甲基]-2-(2-三氟甲氧基-苯基)乙酰胺(游离的)(246 mg, 0.5 mmol)的 THF(3.5 mL)溶液中加入 1 M 硼烷-THF 络合物(2.45 ml, 2.45

mmol)。在回流下搅拌混合物 2.5 h, 然后浓缩。以上残余物的 THF(3.5 mL)溶液中加入 1 M 盐酸(4.41 mL, 4.41 mmol)。在回流下搅拌混合物 1 h, 然后冷却至室温。反应混合物中加入 2M 氢氧化钠水溶液, 水层用三氯甲烷萃取(三次)。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 通过中压液相色谱法(NH-硅胶, 50% EtOAc 的己烷溶液)提纯获得无色油状物。以上油状物的 EtOAc (4 mL)溶液中加入 4 M 氯化氢的 EtOAc 溶液(0.25 mL)。在室温下搅拌混合物 1 h, 然后浓缩。将残余物的 Et<sub>2</sub>O(15 mL)溶液在室温下搅拌 1 h, 过滤收集沉淀, 用乙醚洗涤, 然后减压干燥获得白色固体顺式-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基-N<sup>2</sup>-{4-[2-(2-三氯甲氧基-苯基)-乙基氨基]-环己基}-喹唑啉-2,4-二胺二盐酸盐(81 mg, 30%)。

FAB MS m/e 488, M+H<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.56 (s, 1 H), 9.72 (brs, 1 H), 8.72 (d, J= 7.7 Hz, 1 H), 7.90(d, J= 8.2 Hz, 1 H), 7.66 (t, J= 7.7 Hz, 1 H), 7.42-7.54(m, 2 H), 7.15-7.32 (m, 4 H), 4.22-4.35 (m, 1 H), 3.51 (s, 6 H), 3.38-3.59 (m, 2 H), 3.11-3.30 (m, 2 H), 2.92-3.07 (m, 2 H), 2.21 (brs, 1 H), 1.50-2.01 (m, 8 H).

### 实施例 73



20 顺式-N<sup>4</sup>-甲基-N<sup>2</sup>-(4-[[2-(2-三氟甲氧基-苄基)-乙基氨基]-甲基]-环己基)-噻唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

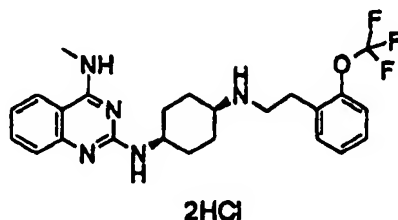
步骤 A: 合成顺式-N<sup>4</sup>-甲基-N<sup>2</sup>-(4-{[2-(2-三氟甲氧基-苯基)-乙基氨基]-甲基}-环己基)-噻唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

按照实施例 66 步骤 A 的方法获得标题化合物。

25 ESI MS  $m/e$  474,  $M(\text{游离})+H^+$ ;  $^1H$  NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  11.72

(s, 1 H), 9.23-9.94 (m, 3 H), 8.00-8.66 (m, 2 H), 6.64-7.66 (m, 7 H), 4.26 (brs, 1 H), 2.73-3.65 (m, 9 H), 1.27-2.44 (m, 9 H).

#### 实施例 74



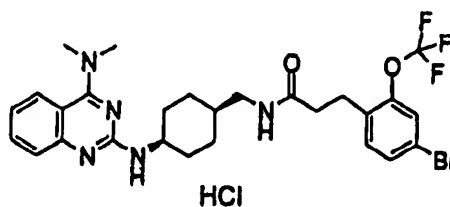
顺式-N<sup>4</sup>-甲基-N<sup>2</sup>-{4-[2-(2-三氟甲氧基-苯基)-乙基氨基]-环己基}-噻唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

步骤 A: 合成顺式-N<sup>4</sup>-甲基-N<sup>2</sup>-{4-[2-(2-三氟甲氧基-苯基)-乙基氨基]-环己基}-噻唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

按照实施例 66 步骤 A 的方法获得标题化合物。

ESI MS m/e 460, M(游离)+H<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.20 (brs, 1 H), 9.84 (brs, 3 H), 8.59-8.79 (m, 1 H), 7.79-8.02 (m, 1 H), 7.10-7.70 (m, 7 H), 3.95-4.26 (m, 1 H), 3.09-3.54 (m, 5 H), 2.82-3.03 (m, 3 H), 1.57-2.43 (m, 8 H).

#### 实施例 75



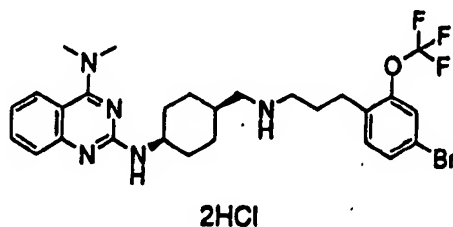
顺式-3-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-N-[4-(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-环己基甲基]-丙酰胺盐酸盐

步骤 A: 合成顺式-3-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-N-[4-(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-环己基甲基]-丙酰胺盐酸盐

按照实施例 47 步骤 A 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  594,  $M(\text{游离})^+$ ;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.72 (s, 1 H), 9.01 (d,  $J=8.7$  Hz, 1 H), 7.90 (d,  $J=8.2$  Hz, 1 H), 7.65 (t,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 7.47 (d,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 7.21-7.41 (m, 3 H), 6.96 (brs, 1 H), 4.31-4.44 (m, 1 H), 3.51 (s, 6 H), 3.23-3.35 (m, 2 H), 3.03 (t,  $J=7.6$  Hz, 2 H), 2.76 (t,  $J=7.6$  Hz, 2 H), 1.38-1.98 (m, 9 H).

### 实施例 76



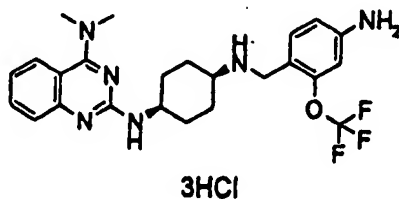
顺式- $N^2$ -(4-([3-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-丙基氨基]-甲基)-环己基)- $N^4,N^4$ -二甲基-喹唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

步骤 A: 合成顺式- $N^2$ -(4-([3-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-丙基氨基]-甲基)-环己基)- $N^4,N^4$ -二甲基-喹唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

按照实施例 72 步骤 A 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  580,  $M(\text{游离})+H^+$ ;  $^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.56 (s, 1 H), 9.40-9.71 (m, 2 H), 8.56-8.76 (m, 1 H), 7.91 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 7.66 (t,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 7.13-7.47 (m, 5 H), 4.17-4.39 (m, 1 H), 3.51 (s, 6 H), 2.83-3.16 (m, 4 H), 2.67-2.82 (m, 2 H), 1.38-2.53 (m, 11 H).

### 20 实施例 77



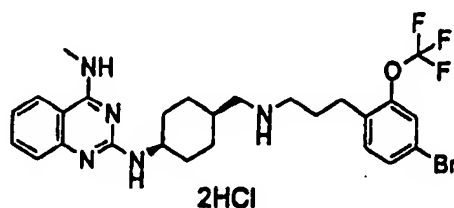
顺式- $N^2$ -[4-(4-氨基-2-三氟甲氧基-苄基氨基)-环己基]- $N^4,N^4$ -二甲基-喹

**唑啉-2,4-二胺三盐酸盐**

**步骤 A: 合成顺式-N<sup>2</sup>-[4-(4-氨基-2-三氟甲氧基-苄基氨基)-环己基]-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基-唑啉-2,4-二胺三盐酸盐**

实施例 28 步骤 A 获得的顺式-N<sup>2</sup>-[4-(4-溴-2-三氟甲氧基-苄基氨基)-环己基]-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基-唑啉-2,4-二胺(1.5 g, 2.79 mmol)的 EtOH(25 mL)溶液中加入铜粉末(443 mg, 6.93 mmol)、CuCl(690 mg, 2.79 mmol)和 28%氨水溶液(25 ml)。在回流下搅拌反应混合物 3.5 h。将混合物倾入水中, 水层用三氯甲烷萃取(三次)。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 通过中压液相色谱法(NH-硅胶, 50% EtOAc 的己烷溶液)提纯获得无色油状物。以上油状物的 EtOAc (4 mL)溶液中加入 4 M 氯化氢的 EtOAc 溶液(0.25 mL)。在室温下搅拌混合物 1 h, 然后浓缩。将残余物的 Et<sub>2</sub>O(15 mL)溶液在室温下搅拌 1 h, 过滤收集沉淀, 用乙醚洗涤, 然后减压干燥获得白色固体顺式-N<sup>2</sup>-[4-(4-氨基-2-三氟甲氧基-苄基氨基)-环己基]-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基-唑啉-2,4-二胺三盐酸盐(104 mg, 6%)。

ESI MS m/e 475, M(游离)+H<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.08 (brs, 1 H), 9.15 (brs, 2 H), 8.32-8.48 (m, 1 H), 8.19 (d, J= 8.1 Hz, 1 H), 7.73-7.85 (m, 1 H), 7.46 (d, J= 8.4 Hz, 1 H), 7.37 (t, J= 7.4 Hz, 2 H), 6.56-6.71 (m, 2 H), 3.94-4.26 (m, 3 H), 3.49 (s, 6 H), 3.02-3.24 (m, 1 H), 1.59-2.09 (m, 8 H)。

**实施例 78**

顺式-N<sup>2</sup>-(4-([3-(4-溴-2-三氟甲氧基-苄基)-丙基氨基]-甲基)-环己基)-N<sup>4</sup>-甲基-唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

**步骤 A: 合成 N<sup>2</sup>-(4-氨基甲基-环己基)-N<sup>4</sup>-甲基-喹唑啉-2,4-二胺**

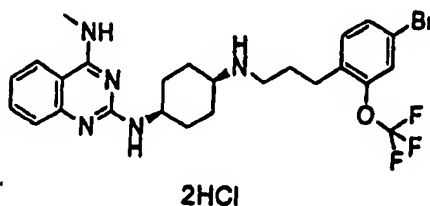
按照实施例 64 步骤 A 的方法获得标题化合物。

ESI MS m/e 286, M+H<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35-7.59 (m, 3 H), 6.97-7.11 (m, 1 H), 5.59 (brs, 1 H), 5.00-5.18 (m, 1 H), 4.21-4.39 (m, 1 H), 3.13 (d, J= 4.8 Hz, 3 H), 2.61 (d, J= 6.2 Hz, 2 H), 1.57-1.99 (m, 5 H), 1.04-1.52 (m, 4 H).

**步骤 B: 合成顺式-N<sup>2</sup>-(4-{[3-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-丙基氨基]-甲基}-环己基)-N<sup>4</sup>-甲基-喹唑啉-2,4-二胺二盐酸盐**

按照实施例 63 步骤 D 的方法获得标题化合物。

ESI MS m/e 566, M(游离)+H<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.63 (s, 1 H), 9.45 (brs, 3 H), 8.41 (d, J= 8.5 Hz, 1 H), 8.32 (d, J= 7.9 Hz, 1 H), 7.46 (t, J= 7.54 Hz, 1 H), 7.24-7.39 (m, 3 H), 6.99-7.17 (m, 2 H), 4.13-4.35 (m, 1 H), 2.85-3.12 (m, 7 H), 2.75 (t, J= 7.6 Hz, 2 H), 2.27-2.47 (m, 2 H), 1.97-2.18 (m, 1 H), 1.37-1.91 (m, 8 H).

**实施例 79**

顺式-N<sup>2</sup>-(4-[3-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-丙基氨基]-环己基)-N<sup>4</sup>-甲基-喹唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

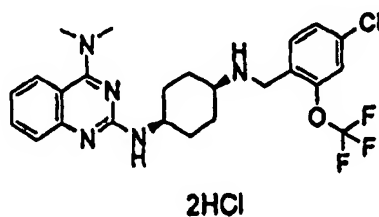
**步骤 A: 合成顺式-N<sup>2</sup>-(4-[3-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-丙基氨基]-环己基)-N<sup>4</sup>-甲基-喹唑啉-2,4-二胺二盐酸盐**

实施例 50 步骤 B 获得的顺式-[4-(4-甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基]-氨基甲酸叔丁酯(8.68 g, 23.4 mmol)的 CHCl<sub>3</sub> (87 mL)悬浮液中加入 4 M 氯化氢的 EtOAc 溶液(100 mL)。在室温下搅拌反应混合

物 2 h, 然后浓缩。残余物用饱和碳酸氢钠水溶液碱化, 水层用三氯甲烷萃取(三次)。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩(10.57 g)。以上残余物(594 mg)的 MeOH(6 ml)悬浮液中加入实施例 62 步骤 C 获得的 3-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-丙醛(650 mg, 2.19 mmol)、AcOH(132 mg, 2.19 mmol)和 NaBH<sub>3</sub>CN(207 mg, 3.29 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 16 小时, 倾入饱和碳酸氢钠水溶液中, 水层用 CHCl<sub>3</sub> 萃取(三次)。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 然后用中压液相色谱法提纯(NH-硅胶, 50% EtOAc 的己烷溶液和硅胶, 16% MeOH 的 CHCl<sub>3</sub> 溶液)获得黄色油状物。残余物的 EtOAc (6 mL)溶液中加入 4 M 氯化氢的 EtOAc 溶液(0.14 mL)。在室温下搅拌反应混合物 30 min, 然后浓缩。将残余物的 Et<sub>2</sub>O(10 mL)溶液在室温下搅拌 1 h, 过滤收集沉淀获得白色固体顺式-N<sup>2</sup>-{4-[3-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-丙基氨基]-环己基}-N<sup>4</sup>-甲基-喹唑啉-2,4-二胺二盐酸盐(59 mg, 7%)。

ESI MS m/e 552, M(游离)+H<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.37 (s, 1 H), 9.78 (brs, 1 H), 9.59 (brs, 2 H), 8.68 (d, J= 8.2 Hz, 1 H), 7.55-7.67 (m, 2 H), 7.27-7.43 (m, 5 H), 3.78-3.96 (m, 1 H), 2.94-3.24 (m, 3 H), 2.50-2.89 (m, 5 H), 2.09-2.50 (m, 6 H), 1.60-1.98 (m, 4 H)。

### 实施例 80



顺式-N<sup>2</sup>-[4-(4-氯-2-三氟甲氧基-苄基氨基)-环己基]-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基-喹唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

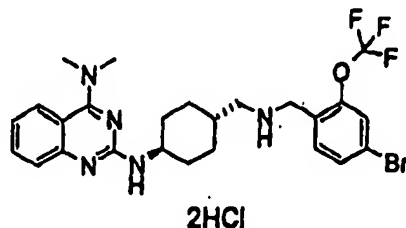
步骤 A: 合成顺式-N<sup>2</sup>-[4-(4-氯-2-三氟甲氧基-苄基氨基)-环己基]-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基-喹唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

将浓盐酸(420 μL)和 NaNO<sub>2</sub>(44 mg, 0.64 mmol)的混合物在 70℃

搅拌 10 min。反应混合物中加入实施例 77 步骤 A 获得的顺式- $N^2$ -[4-(4-氨基-2-三氟甲氧基-苄基氨基)-环己基]- $N^4, N^4$ -二甲基-喹唑啉-2,4-二胺(游离)的 AcOH (15 mL) 溶液, 在室温下搅拌 10 分钟。反应混合物中加入 CuCl (146 mg, 1.47 mmol) 的浓盐酸 (1 mL) 溶液, 在 80℃ 搅拌 6 小时。反应混合物饱和碳酸氢钠水溶液碱化, 水层用三氯甲烷萃取 (三次)。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 然后用中压液相色谱法提纯 (NH-硅胶, 50% EtOAc 的己烷溶液) 获得黄色油状物。以上油状物的 EtOAc (2 mL) 溶液中加入 4 M 氯化氢的 EtOAc 溶液 (10 mL)。在室温下搅拌混合物 1 h, 然后浓缩。将残余物的 Et<sub>2</sub>O (20 mL) 溶液在室温下搅拌 1 h。过滤收集沉淀, 用乙醚洗涤, 然后减压干燥获得白色固体顺式- $N^2$ -[4-(4-氨基-2-三氟甲氧基-苄基氨基)-环己基]- $N^4, N^4$ -二甲基-喹唑啉-2,4-二胺二盐酸盐 (70 mg, 29%)。

ESI MS  $m/e$  494, M(游离)+H<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  12.66 (s, 1 H), 9.82-10.28 (m, 2 H), 8.78 (d,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 8.24 (d,  $J=8.3$  Hz, 1 H), 7.92 (d,  $J=8.2$  Hz, 1 H), 7.67 (t,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 7.47 (d,  $J=8.1$  Hz, 1 H), 7.18-7.41 (m, 3 H), 4.20-4.44 (m, 3 H), 3.52 (s, 6 H), 3.23 (brs, 1 H), 2.02-2.65 (m, 6 H), 1.75 (t,  $J=12.8$  Hz, 2 H)。

### 实施例 81



反式- $N^2$ -[4-[(4-溴-2-三氟甲氧基-苄基氨基)-甲基]-环己基]- $N^4, N^4$ -二甲基-喹唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

步骤 A: 合成  $N^2$ -(4-氨基甲基-环己基)- $N^4, N^4$ -二甲基-喹唑啉-2,4-二胺

实施例 6 步骤 B 获得的反式-[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-



环己基甲基]-氨基甲酸叔丁酯(400 mg, 1.00 mmol)的 EtOAc (10 mL) 悬浮液中加入 4 M 氯化氢的 EtOAc 溶液(5 mL)。在室温下搅拌混合物 80 分钟, 反应混合物用 2M 氢氧化钠水溶液碱化, 水层用三氯甲烷萃取(三次)。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 然后用中压液相色谱法提纯(NH-硅胶, 33% EtOAc 的己烷溶液至 3% MeOH 的 CHCl<sub>3</sub> 溶液)获得浅黄色油状物 N<sup>2</sup>-(4-氨基甲基-环己基)-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基-喹唑啉-2,4-二胺(250 mg, 83%)。

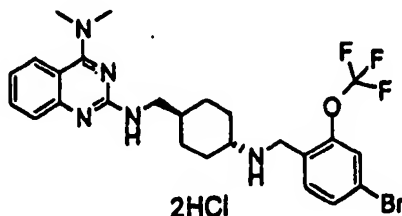
ESI MS m/e 300, M+H<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.80 (d, J=9.3 Hz, 1 H), 7.38-7.53 (m, 2 H), 6.97-7.05 (m, 1 H), 4.77 (d, J=9.3 Hz, 1 H), 3.73-4.02 (m, 1 H), 3.26 (s, 6 H), 2.57 (d, J=6.2 Hz, 2 H), 2.13-2.31 (m, 2 H), 1.75-1.96 (m, 2 H), 0.92-1.45 (m, 7 H)。

**步骤 B: 合成反式-N<sup>2</sup>-{4-[(4-溴-2-三氟甲氧基-苄基氨基)-甲基]-环己基}-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基-喹唑啉-2,4-二胺二盐酸盐**

按照实施例 37 步骤 B 的方法获得标题化合物。

ESI MS m/e 552, M(游离)+H<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.72 (s, 1 H), 10.19 (brs, 2 H), 8.18 (d, J=8.9 Hz, 1 H), 8.06 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 7.91 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.42-7.65 (m, 3 H), 7.35 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.23 (t, J=7.5 Hz, 1 H), 4.18-4.29 (m, 2 H), 3.69-3.89 (m, 1 H), 3.52 (s, 6 H), 2.64-2.81 (m, 2 H), 1.90-2.24 (m, 5 H), 1.02-1.56 (m, 4 H)。

## 实施例 82



反式- $N^2$ -[4-(4-溴-2-三氟甲氧基-苄基氨基)-环己基甲基]- $N^4,N^4$ -二甲基-噻唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

步骤 A: 合成反式- $N^2$ -(4-氨基-环己基甲基)- $N^4,N^4$ -二甲基-噻唑啉-2,4-二胺

5            实施例 3 步骤 C 获得的反式-{4-[(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-甲基]-环己基}-氨基甲酸苄基酯(330 mg, 0.76 mmol)的 MeOH (3.3 mL)溶液中加入 10% Pd/C(33 mg)。在室温、氢气气氛下搅拌混合物 25 小时, 过滤, 浓缩, 然后用快速色谱法提纯(NH-硅胶, 50% EtOAc 的己烷溶液)获得浅黄色油状物反式- $N^2$ -(4-氨基-环己基甲基)- $N^4,N^4$ -二  
10            甲基-噻唑啉-2,4-二胺(250 mg, 98%)。

ESI MS m/e 300,  $M+H^+$ ,  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.80 (d,  $J=8.1$  Hz, 1 H), 7.40-7.55 (m, 2 H), 6.95-7.07 (m, 1 H), 4.86-5.02 (m, 1 H), 3.36 (t,  $J=6.3$  Hz, 2 H), 3.26 (s, 6 H), 2.53-2.70 (m, 1 H), 1.77-1.98 (m, 4 H), 0.93-1.64 (m, 7 H)。

15

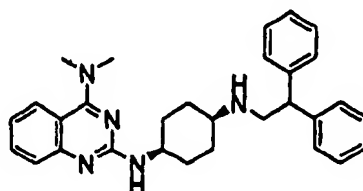
步骤 B: 合成反式- $N^2$ -[4-(4-溴-2-三氟甲氧基-苄基氨基)-环己基甲基]- $N^4,N^4$ -二甲基-噻唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

按照实施例 37 步骤 B 的方法获得标题化合物。

ESI MS m/e 552,  $M(\text{游离})^+$ ,  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  13.21  
20            (s, 1 H), 10.03 (brs, 2 H), 8.34-8.47 (m, 1 H), 8.07 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 7.91 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 7.38-7.71 (m, 4 H), 7.20-7.34 (m, 1 H), 4.03-4.20 (m, 2 H), 3.51 (s, 6 H), 3.28-3.42 (m, 2 H), 2.65-2.92 (m, 1 H), 2.16-2.35 (m, 2 H), 1.86-2.05 (m, 2 H), 1.56-1.83 (m, 3 H), 0.89-1.16 (m, 2 H)。

25

## 实施例 83



2HCl

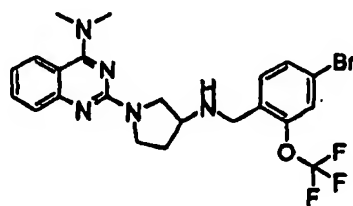
顺式- $N^2$ -[4-(2,2-二苯基-乙基氨基)-环己基]- $N^4,N^4$ -二甲基-喹唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

步骤 A: 合成顺式- $N^2$ -[4-(2,2-二苯基-乙基氨基)-环己基]- $N^4,N^4$ -二甲基-喹唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

按照实施例 37 步骤 B 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  466,  $M(\text{游离})+H^+$ ,  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  12.60 (brs, 1 H), 8.76-9.28 (m, 3 H), 7.91 (d,  $J=8.3$  Hz, 1 H), 7.59-7.71 (m, 2 H), 7.14-7.51 (m, 10 H), 5.00 (t,  $J=7.7$  Hz, 1 H), 4.30-4.40 (m, 1 H), 3.72 (d,  $J=7.4$  Hz, 2 H), 3.51 (s, 6 H), 3.19-3.43 (m, 1 H), 1.85-2.31 (m, 6 H), 1.52-1.76 (s, 2 H).

## 实施例 84



2HCl

{2-[3-(4-溴-2-三氟甲氧基-苄基氨基)-吡咯烷-1-基]-喹唑啉-4-基}-二甲基-胺二盐酸盐

步骤 A: 合成[2-(3-氨基-吡咯烷-1-基)-喹唑啉-4-基]-二甲基-胺

按照实施例 81 步骤 A 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  258,  $M+H^+$ ,  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.80 (d,

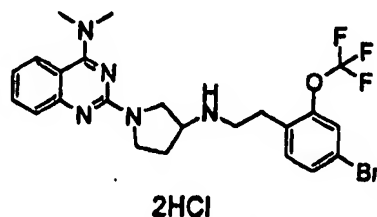
J= 8.2 Hz, 1 H), 7.41-7.57 (m, 2 H), 6.93-7.06 (m, 1 H), 3.61-4.02 (m, 4 H), 3.40 (dd, J= 11.0, 4.97 Hz, 1 H), 3.26 (s, 6 H), 2.09-2.30 (m, 1 H), 1.68-1.87 (m, 1 H), 1.22-1.63 (m, 2 H).

5      **步骤 B: 合成{2-[3-(4-溴-2-三氟甲氧基-苄基氨基)-吡咯烷-1-基]-噻唑啉-4-基}-二甲基-胺二盐酸盐**

按照实施例 37 步骤 B 的方法获得标题化合物。

ESI MS m/e 510, M(游离)+H<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ  
 8.05-8.61 (m, 2 H), 7.61-7.96 (m, 2 H), 7.33-7.57 (m, 2 H), 7.17-7.31  
 10 (m, 1 H), 4.42-4.64 (m, 2 H), 4.34 (s, 2 H), 3.58-4.24 (m, 3 H), 3.46  
 (s, 6 H), 2.81 (brs, 1 H), 2.31-2.60 (m, 1 H).

**实施例 85**



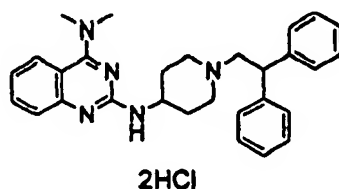
15      **(2-{3-[2-(4-溴-2-三氟甲氧基-苄基)-乙基氨基]-吡咯烷-1-基}-噻唑啉-4-基)-二甲基-胺二盐酸盐**

**步骤 A: 合成(2-{3-[2-(4-溴-2-三氟甲氧基-苄基)-乙基氨基]-吡咯烷-1-基}-噻唑啉-4-基)-二甲基-胺二盐酸盐**

按照实施例 37 步骤 B 的方法获得标题化合物。

20      ESI MS m/e 524, M(游离)+H<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ  
 8.15-8.53 (m, 1 H), 7.70-7.93 (m, 1 H), 7.62 (t, J= 7.6 Hz, 1 H), 7.11-7.46  
 (m, 4 H), 3.60-4.70 (m, 5 H), 3.45 (s, 6 H), 3.04-3.59 (m, 4 H), 2.29-2.98  
 (m, 2 H).

# 实施例 86



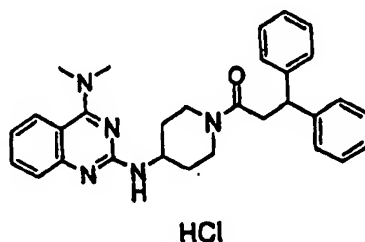
**N<sup>2</sup>-[1-(2,2-二苄基-乙基)-哌啶-4-基]-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基-喹唑啉-2,4-二胺二盐酸盐**

5      **步骤 A: 合成 N<sup>2</sup>-[1-(2,2-二苄基-乙基)-哌啶-4-基]-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基-喹唑啉-2,4-二胺二盐酸盐**

按照实施例 37 步骤 B 的方法获得标题化合物。

ESI MS m/e 452, M(游离)+H<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.54 (brs, 1 H), 12.42 (s, 1 H), 9.82 (d, J= 8.4 Hz, 1 H), 7.92 (d, J= 8.1 Hz, 1 H), 7.66-7.74 (m, 1 H), 7.40-7.54 (m, 5 H), 7.27-7.39 (m, 5 H), 7.14-7.26 (m, 2 H), 5.17 (t, J= 6.3 Hz, 1 H), 4.39-4.56 (m, 1 H), 3.70-3.87 (m, 2 H), 3.34-3.60 (m, 7 H), 3.07-3.25 (m, 2 H), 2.55-2.87 (m, 2 H), 1.61-1.94 (m, 4 H).

# 15      实施例 87



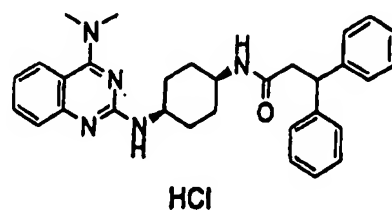
**1-[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-哌啶-1-基]-3,3-二苄基-丙-1-酮盐酸盐**

20      **步骤 A: 合成 1-[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-哌啶-1-基]-3,3-二苄基-丙-1-酮盐酸盐**

按照实施例 47 步骤 A 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  502,  $M+Na^+$ ,  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  13.45 (brs, 1 H), 8.73 (d,  $J=6.9$  Hz, 1 H), 7.89 (d,  $J=8.2$  Hz, 1 H), 7.61-7.70 (m, 1 H), 7.56 (d,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 7.25-7.39 (m, 11 H), 4.67 (t,  $J=7.5$  Hz, 1 H), 3.97-4.14 (m, 2 H), 3.70-3.89 (m, 1 H), 3.50 (s, 6 H), 3.13-3.30 (m, 2 H), 2.99-3.12 (m, 2 H), 1.31-1.99 (m, 4 H).

### 实施例 88



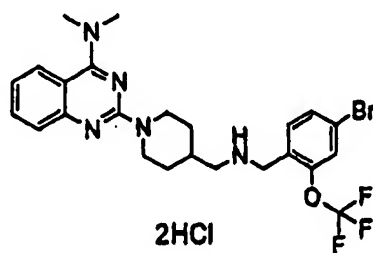
顺式-N-[4-(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-环己基]-3,3-二苯基-丙酰胺盐酸盐

步骤 A: 合成顺式-N-[4-(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-环己基]-3,3-二苯基-丙酰胺盐酸盐

按照实施例 47 步骤 A 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  494,  $M(\text{游离})+H^+$ ,  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  13.20 (s, 1 H), 8.77 (d,  $J=8.2$  Hz, 1 H), 7.88 (d,  $J=7.7$  Hz, 1 H), 7.60-7.69 (m, 1 H), 7.53 (d,  $J=17.1$  Hz, 1 H), 7.12-7.33 (m, 11 H), 5.72 (d,  $J=9.2$  Hz, 1 H), 4.57 (t,  $J=8.0$  Hz, 1 H), 4.11-4.23 (m, 1 H), 3.72-3.87 (m, 1 H), 3.49 (s, 6 H), 2.88 (d,  $J=7.9$  Hz, 1 H), 1.47-1.85 (m, 8 H).

# 实施例 89



(2-{4-[(4-溴-2-三氟甲氧基-苄基氨基)-甲基]-哌啶-1-基}-噻唑啉-4-基)-二甲基-胺二盐酸盐

5 步骤 A: 合成[2-(4-氨基甲基-哌啶-1-基)-噻唑啉-4-基]-二甲基-胺

按照实施例 64 步骤 A 的方法获得标题化合物。

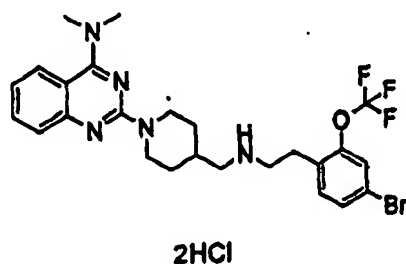
ESI MS  $m/e$  286,  $M+H^+$ ,  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.79 (d,  $J=8.3$  Hz, 1 H), 7.42-7.52 (m, 1 H), 7.23-7.36 (m, 1 H), 6.94-7.07 (m, 1 H), 4.94 (d,  $J=12.7$  Hz, 2 H), 3.26 (s, 6 H), 2.74-3.01 (m, 2 H),  
10 2.61 (d,  $J=6.6$  Hz, 2 H), 1.46-1.99 (m, 4 H), 1.01-1.39 (m, 3 H)。

步骤 B: (2-{4-[(4-溴-2-三氟甲氧基-苄基氨基)-甲基]-哌啶-1-基}-噻唑啉-4-基)-二甲基-胺二盐酸盐

按照实施例 37 步骤 B 的方法获得标题化合物。

15 ESI MS  $m/e$  538,  $M(\text{游离})+H^+$ ,  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  12.66 (s, 1 H), 8.50 (d,  $J=8.1$  Hz, 1 H), 8.23 (d,  $J=8.6$  Hz, 1 H), 7.88 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 7.66 (t,  $J=7.9$  Hz, 1 H), 7.50 (dd,  $J=8.4, 1.9$  Hz, 1 H), 7.36-7.41 (m, 1 H), 7.24-7.34 (m, 1 H), 5.01 (brs, 2 H), 4.27 (s, 2 H), 3.49 (s, 6 H), 3.05-3.37 (m, 2 H), 2.44-2.92 (m, 3 H), 1.82-2.37  
20 (m, 2 H), 1.14-1.62 (m, 2 H)。

## 实施例 90



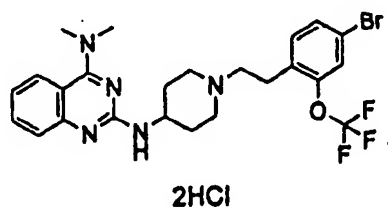
[2-(4-{[2-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-乙基氨基]-甲基}-咪唑啉-1-基)-噻唑啉-4-基]-二甲基-胺二盐酸盐

5 步骤 A: [2-(4-{[2-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-乙基氨基]-甲基}-咪唑啉-1-基)-噻唑啉-4-基]-二甲基-胺二盐酸盐

按照实施例 37 步骤 B 的方法获得标题化合物。

ESI MS m/e 552, M(游离)+H<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.63 (s, 1 H), 8.48 (d, J= 8.2 Hz, 1 H), 7.79-7.97 (d, J= 7.5 Hz, 1 H),  
10 7.58-7.73 (m, 1 H), 7.19-7.48 (m, 4 H), 5.02 (brs, 2 H), 3.49 (s, 6 H), 2.82-3.69 (m, 6 H), 1.98-2.79 (m, 5 H), 1.52 (brs, 2 H).

## 实施例 91



15 N<sup>2</sup>-[1-[2-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-乙基]-咪唑啉-4-基]-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基-噻唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

步骤 A: 合成 N<sup>2</sup>-[1-[2-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-乙基]-咪唑啉-4-基]-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基-噻唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

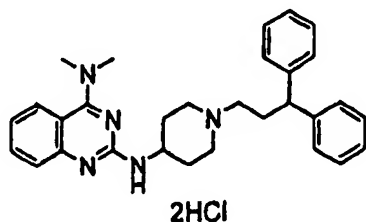
按照实施例 37 步骤 B 的方法获得标题化合物。

20 ESI MS m/e 538, M(游离)+H<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.61 (brs, 1 H), 12.43 (s, 1 H), 9.97 (d, J= 8.1 Hz, 1 H), 7.94 (d, J= 7.9



Hz, 1 H), 7.65-7.76 (m, 1 H), 7.28-7.52 (m, 5 H), 4.48-4.62 (m, 1 H),  
3.12-3.73 (m, 14 H), 2.68-2.92 (m, 2 H), 1.96-2.13 (m, 2 H).

## 实施例 92



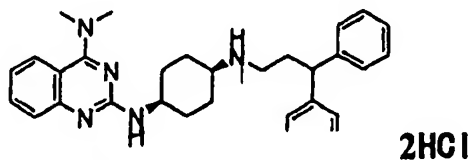
$N^2$ -[1-(3,3-二苯基-丙基)-哌啶-4-基]- $N^4,N^4$ -二甲基-喹唑啉-2,4-二胺二  
盐酸盐

步骤 A: 合成  $N^2$ -[1-(3,3-二苯基-丙基)-哌啶-4-基]- $N^4,N^4$ -二甲基-喹唑  
啉-2,4-二胺二盐酸盐

按照实施例 72 步骤 A 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  466,  $M(\text{游离})+H^+$ ,  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  12.42  
(s, 1 H), 12.26 (brs, 1 H), 9.87 (d,  $J=8.2$  Hz, 1 H), 7.93 (d,  $J=8.2$   
Hz, 1 H), 7.65-7.74 (m, 1 H), 7.47 (d,  $J=8.2$  Hz, 1 H), 7.13-7.37 (m,  
11 H), 4.44-4.60 (m, 1 H), 3.98 (t,  $J=7.9$  Hz, 1 H), 3.28-3.65 (m,  
10 H), 2.93-3.09 (m, 2 H), 2.63-2.88 (m, 4 H), 1.84-2.02 (m, 2 H).

## 实施例 93



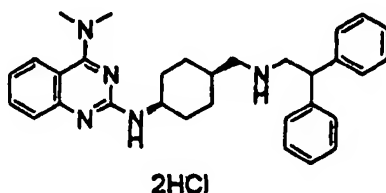
顺式- $N^2$ -[4-(3,3-二苯基-丙基氨基)-环己基]- $N^4,N^4$ -二甲基-喹唑啉-2,4-  
二胺二盐酸盐

步骤 A: 合成顺式- $N^2$ -[4-(3,3-二苯基-丙基氨基)-环己基]- $N^4,N^4$ -二甲基-  
喹唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

按照实施例 72 步骤 A 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  480,  $M(\text{游离})+H^+$ ,  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  12.58 (s, 1 H), 9.53 (s, 2 H), 8.58 (d,  $J=7.9$  Hz, 1 H), 7.91 (d,  $J=8.1$  Hz, 1 H), 7.64 (t,  $J=7.7$  Hz, 1 H), 7.48 (d,  $J=7.9$  Hz, 1 H), 7.08-7.33 (m, 11 H), 4.18-4.33 (m, 1 H), 4.11 (t,  $J=7.7$  Hz, 1 H), 3.50 (s, 6 H), 3.16 (brs, 1 H), 2.96 (brs, 2 H), 2.64-2.84 (m, 2 H), 1.87-2.25 (m, 6 H), 1.53-1.75 (m, 2 H).

#### 实施例 94



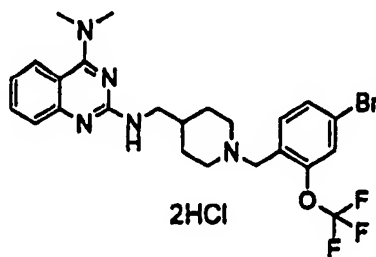
顺式- $N^2$ -{4-[(2,2-二苯基-乙基氨基)-甲基]-环己基}- $N^4,N^4$ -二甲基-噻唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

步骤 A: 合成顺式- $N^2$ -{4-[(2,2-二苯基-乙基氨基)-甲基]-环己基}- $N^4,N^4$ -二甲基-噻唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

按照实施例 37 步骤 B 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  480,  $M(\text{游离})+H^+$ ,  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  12.78 (s, 1 H), 8.94 (brs, 2 H), 8.80 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 7.89 (d,  $J=8.1$  Hz, 1 H), 7.60-7.69 (m, 1 H), 7.44-7.58 (m, 2 H), 7.18-7.42 (m, 9 H), 4.91 (t,  $J=8.0$  Hz, 1 H), 4.19-4.34 (m, 1 H), 3.61-3.76 (m, 2 H), 3.50 (s, 6 H), 2.81-2.97 (m, 2 H), 2.04-2.19 (m, 1 H), 1.74-1.91 (m, 2 H), 1.45-1.69 (m, 6 H).

# 实施例 95



**N<sup>2</sup>-[1-(4-溴-2-三氟甲氧基-苄基)-吡咯啉-4-基甲基]-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基-喹唑啉-2,4-二胺二盐酸盐**

5      **步骤 A: 合成 N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基-N<sup>2</sup>-吡咯啉-4-基甲基-喹唑啉-2,4-二胺**

按照实施例 81 步骤 A 的方法获得标题化合物。

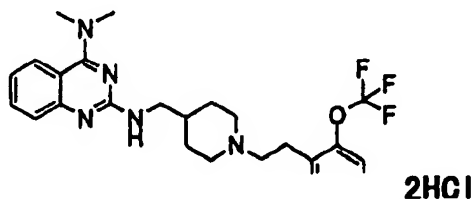
ESI MS m/e 408, M+Na<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.82 (d, J= 8.3 Hz, 1 H), 7.39-7.59 (m, 2 H), 6.96-7.12 (m, 1 H), 4.79-5.11 (m, 1 H), 3.94-4.31 (m, 2 H), 3.42 (t, J= 5.9 Hz, 2 H), 3.27 (s, 6 H),  
10      2.70(t, J= 12.1 Hz, 2 H), 1.63-1.92 (m, 3 H), 1.46 (s, 9 H), 0.99-1.37 (m, 2 H)。

**步骤 B: 合成 N<sup>2</sup>-[1-(4-溴-2-三氟甲氧基-苄基)-吡咯啉-4-基甲基]-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基-喹唑啉-2,4-二胺二盐酸盐**

15      按照实施例 37 步骤 B 的方法获得标题化合物。

ESI MS m/e 538, M(游离)+H<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.13 (s, 1 H), 12.69 (brs, 1 H), 8.73 (d, J= 6.3 Hz, 1 H), 8.19 (d, J= 8.2 Hz, 1 H), 7.90 (d, J= 7.6 Hz, 1 H), 7.45-7.73 (m, 4 H), 7.22-7.33 (m, 1 H), 4.10-4.24 (m, 2 H), 3.36-3.67 (m, 10 H), 2.61-2.86 (m, 2 H),  
20      1.80-2.33 (m, 5 H)。

## 实施例 96



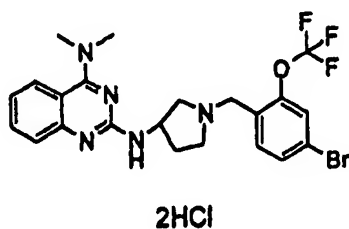
N<sup>2</sup>-{1-[2-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-乙基]-吡啶-4-基甲基}-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基-喹唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

5 步骤 A: 合成 N<sup>2</sup>-{1-[2-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-乙基]-吡啶-4-基甲基}-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基-喹唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

按照实施例 37 步骤 B 的方法获得标题化合物。

ESI MS m/e 552, M(游离)+H<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.16 (brs, 1 H), 8.74 (m, 1 H), 7.92 (d, J= 8.2 Hz, 1 H), 7.67 (t, J= 7.5 Hz, 1 H), 7.53 (d, J= 7.6 Hz, 1 H), 7.22-7.46 (m, 5 H), 3.44-3.71 (m, 10 H), 3.26-3.39 (m, 2 H), 3.01-3.15 (m, 2 H), 2.63-2.86 (m, 2 H), 1.87-2.33 (m, 5 H).

## 实施例 97



15 N<sup>2</sup>-[1-(4-溴-2-三氟甲氧基-苄基)-吡咯烷-3-基]-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基-喹唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

步骤 A: 合成 N<sup>2</sup>-(1-苄基-吡咯烷-3-基)-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基-喹唑啉-2,4-二胺

20 将实施例 1 步骤 B 获得的(2-氯-喹唑啉-4-基)-二甲基-胺(5.1 g, 28.9 mmol)和 1-苄基-吡咯烷-3-基胺(5.1 g, 28.9 mmol)的 BuOH(8 ml)混合物在回流下搅拌 26 小时, 倾入饱和碳酸氢钠水溶液中, 水层用三氯甲烷萃取(三次)。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 然

后快速色谱法(NH-硅胶, 含 10%-16% EtOAc 的己烷)提纯获得浅黄色固体  $N^2$ -(1-苄基-吡咯烷-3-基)- $N^4, N^4$ -二甲基-喹唑啉-2,4-二胺(3.37 g, 50%).

ESI MS  $m/e$  348,  $M+H^+$ ,  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.80 (d,  $J=9.0$  Hz, 1 H), 7.46 (m, 2 H), 7.18-7.38 (m, 5 H), 7.02 (ddd,  $J=8.3$ , 6.3, 1.9 Hz, 1 H), 5.30 (brs, 1 H), 4.59-4.75 (m, 1 H), 3.63 (d,  $J=2.5$  Hz, 2 H), 3.25 (s, 6 H), 2.88 (dd,  $J=9.6$ , 6.6 Hz, 1 H), 2.70-2.81 (m, 1 H), 2.28-2.60 (m, 3 H), 1.64-1.78 (m, 1 H).

#### 10 步骤 B: 合成 $N^4, N^4$ -二甲基- $N^2$ -吡咯烷-3-基-喹唑啉-2,4-二胺

$N^2$ -(1-苄基-吡咯烷-3-基)- $N^4, N^4$ -二甲基-喹唑啉-2,4-二胺(3.3 g, 9.5 mmol)的甲醇(33 mL)溶液中加入  $Pd(OH)_2$ (660 mg)。在室温、氢气氛下搅拌混合物 13 小时, 在 50℃搅拌 6 小时。将混合物过滤, 浓缩, 然后用中压液相色谱法(NH-硅胶, 含 1%-3%MeOH 的  $CHCl_3$ )提纯获得黄色油状物  $N^4, N^4$ -二甲基- $N^2$ -吡咯烷-3-基-喹唑啉-2,4-二胺(2.3 g, 93%).

ESI MS  $m/e$  258,  $M+H^+$ ,  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.82 (d,  $J=7.8$  Hz, 1 H), 7.42-7.54 (m, 2 H), 7.03 (ddd,  $J=8.3$ , 6.4, 1.8 Hz, 1 H), 5.03 (brs, 1 H), 4.52 (brs, 1 H), 3.26 (s, 6 H), 2.83-3.24 (m, 4 H), 1.97-2.30 (m, 2 H), 1.57-1.77 (m, 1 H).

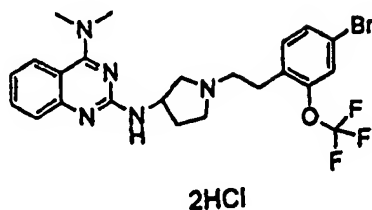
#### 步骤 C: 合成 $N^2$ -[1-(4-溴-2-三氟甲氧基-苄基)-吡咯烷-3-基]- $N^4, N^4$ -二甲基-喹唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

按照实施例 37 步骤 B 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  510,  $M$ (游离)+ $H^+$ ,  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  13.22 (brs, 1 H), 12.87(s, 1 H), 9.68 (d,  $J=7.4$  Hz, 1 H), 8.11 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 7.95 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 7.71 (t,  $J=8.3$  Hz, 1 H), 7.43-7.63 (m, 3 H), 7.28-7.38 (m, 1 H), 4.94-5.15 (m, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 4.00-4.17 (m, 1 H), 3.26-3.82 (m, 8 H), 3.00-3.16 (m, 1 H), 2.59-2.82 (m, 1 H),

2.18-2.37 (m, 1 H).

### 实施例 98



5  $N^2$ -{1-[2-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-乙基]-吡咯烷-3-基}- $N^4,N^4$ -二甲基-喹唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

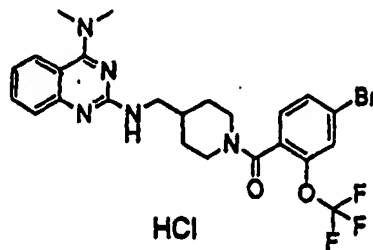
步骤 A: 合成  $N^2$ -{1-[2-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-乙基]-吡咯烷-3-基}- $N^4,N^4$ -二甲基-喹唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

按照实施例 37 步骤 B 的方法获得标题化合物。

10 ESI MS  $m/e$  524,  $M(\text{游离})+H^+$ ,  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.61-9.78 (m, 1 H), 7.96 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 7.71 (t,  $J=7.7$  Hz, 1 H), 7.55 (d,  $J=8.2$  Hz, 1 H), 7.29-7.47 (m, 4 H), 4.89-5.12 (m, 1 H), 4.07-4.28 (m, 1 H), 2.99-3.97 (m, 13 H), 2.55-2.79 (m, 1 H), 2.22-2.42 (m, 1 H).

15

### 实施例 99



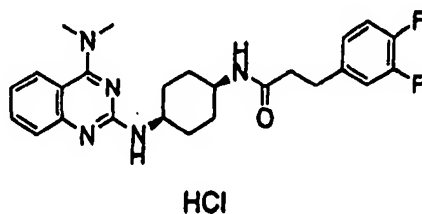
1-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-1-{4-[(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-甲基]-吡啶-1-基}-甲酮盐酸盐

20 步骤 A: 合成 1-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-1-{4-[(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-甲基]-吡啶-1-基}-甲酮盐酸盐

按照实施例 47 步骤 A 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  552,  $M(\text{游离})+H^+$ ,  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  13.44 (brs, 1 H), 8.53-8.77 (m, 1 H), 7.90 (d,  $J=8.5$  Hz, 1 H), 7.66 (t,  $J=7.7$  Hz, 1 H), 7.43-7.61 (m, 3 H), 7.19-7.37 (m, 1 H), 4.69-4.85 (m, 1 H), 3.20-3.63 (m, 10 H), 2.61-3.13 (m, 2 H), 1.76-2.14 (m, 3 H), 1.08-1.48 (m, 2 H).

### 实施例 100



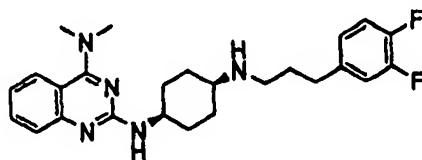
10 顺式-3-(3,4-二氟-苯基)-N-[4-(4-二甲基氨基-喹啉-2-基氨基)-环己基]-丙酰胺盐酸盐

步骤 A: 合成顺式-3-(3,4-二氟-苯基)-N-[4-(4-二甲基氨基-喹啉-2-基氨基)-环己基]-丙酰胺盐酸盐

按照实施例 47 步骤 A 的方法获得标题化合物。

15 ESI MS  $m/e$  454,  $M(\text{游离})+H^+$ ,  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  13.05 (s, 1 H), 8.87 (d,  $J=8.1$  Hz, 1 H), 7.89 (d,  $J=8.2$  Hz, 1 H), 7.65 (t,  $J=7.7$  Hz, 1 H), 7.51 (d,  $J=7.3$  Hz, 1 H), 7.20-7.27 (m, 1 H), 6.88-7.09 (m, 3 H), 5.97 (d,  $J=8.5$  Hz, 1 H), 4.26 (brs, 1 H), 3.91 (brs, 1 H), 3.51 (s, 1 H), 2.92 (t,  $J=7.6$  Hz, 2 H), 2.44 (t,  $J=7.6$  Hz, 2 H), 1.61-1.93 (brs, 8 H).

## 实施例 101



2HCl

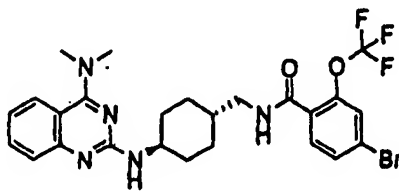
顺式- $N^2$ -{4-[3-(3,4-二氟-苯基)-丙基氨基]-环己基}- $N^4,N^4$ -二甲基-喹唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

5 步骤 A: 合成顺式- $N^2$ -{4-[3-(3,4-二氟-苯基)-丙基氨基]-环己基}- $N^4,N^4$ -二甲基-喹唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

按照实施例 72 步骤 A 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  440,  $M(\text{游离})+H^+$ ,  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  12.62 (s, 1 H), 9.54 (s, 2 H), 8.72 (d,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 7.91 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 7.62-7.70 (m, 1 H), 7.48 (d,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 7.24-7.33 (m, 1 H), 6.90-7.06 (m, 3 H), 4.29 (brs, 1 H), 3.52 (s, 6 H), 3.00-3.42 (m, 3 H), 2.67-2.81 (m, 2 H), 1.93-2.43 (m, 8 H), 1.60-1.80 (m, 2 H).

## 实施例 102



HCl

15 反式-4-溴- $N$ -[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基甲基]-2-三氟甲氧基-苯甲酰胺盐酸盐

步骤 A: 合成  $N^2$ -(4-氨基甲基-环己基)- $N^4,N^4$ -二甲基-喹唑啉-2,4-二胺

按照实施例 81 步骤 A 的方法获得标题化合物。

20 ESI MS  $m/e$  300,  $M+H^+$ ,  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.79 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 7.45 (m, 2 H), 7.00 (ddd,  $J=8.4, 6.3, 1.9$  Hz, 1 H), 4.80 (d,  $J=8.2$  Hz, 1 H), 3.82-3.94 (m, 1 H), 3.24 (s, 6 H), 2.56 (d,



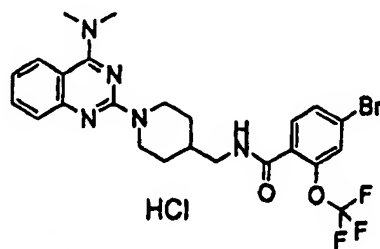
$J = 6.2$  Hz, 1 H), 2.14-2.28 (m, 2 H), 1.78-1.92 (m, 2 H), 0.95-1.42 (m, 7 H).

步骤 B: 合成反式-4-溴-N-[4-(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-环己基甲基]-2-三氟甲氧基-苯甲酰胺盐酸盐

按照实施例 47 步骤 A 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  566,  $M+H^+$ ,  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  13.48 (s, 1 H), 8.34 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 7.83-7.94 (m, 2 H), 7.43-7.69 (m, 4 H), 7.20-7.29 (m, 1 H), 6.49-6.62 (m, 1 H), 3.72-3.93 (m, 1 H), 3.50 (s, 6 H), 3.39 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2 H), 2.09-2.22 (m, 2 H), 1.85-1.98 (m, 2 H), 1.37-1.69 (m, 3 H), 1.08-1.28 (m, 2 H).

### 实施例 103



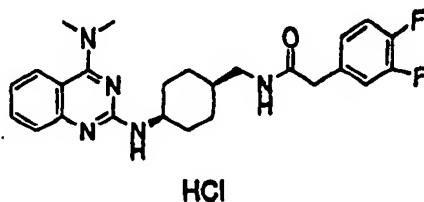
4-溴-N-[1-(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基)-哌啶-4-基甲基]-2-三氟甲氧基-苯甲酰胺盐酸盐

步骤 A: 合成 4-溴-N-[1-(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基)-哌啶-4-基甲基]-2-三氟甲氧基-苯甲酰胺盐酸盐

按照实施例 47 步骤 A 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  552,  $M(\text{游离})^+$ ,  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  13.50 (s, 1 H), 8.73 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H), 7.86 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 7.81 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 7.62-7.71 (m, 1 H), 7.53 (dd,  $J = 8.4, 1.87$  Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.23-7.32 (m, 1 H), 6.77-6.87 (m, 1 H), 3.30-3.55 (m, 10 H), 2.96-3.27 (m, 2 H), 1.89-2.15 (m, 3 H), 1.28-1.57 (m, 2 H).

## 实施例 104



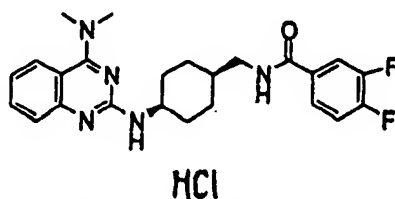
顺式-2-(3,4-二氟-苯基)-N-[4-(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-环己基甲基]-乙酰胺盐酸盐

5 步骤 A: 合成顺式-2-(3,4-二氟-苯基)-N-[4-(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-环己基甲基]-乙酰胺盐酸盐

按照实施例 47 步骤 A 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  454,  $M(\text{游离})+H^+$ ,  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  12.66 (s, 1 H), 9.08 (d,  $J=8.9$  Hz, 1 H), 7.90 (d,  $J=8.1$  Hz, 1 H), 7.66 (ddd,  $J=8.4, 7.2, 1.2$  Hz, 1 H), 7.48 (dd,  $J=8.4, 0.9$  Hz, 1 H), 7.32-7.41 (m, 1 H), 7.12-7.31 (m, 3 H), 6.97-7.08 (m, 1 H), 4.35-4.48 (m, 1 H), 3.78 (s, 2 H), 3.52 (s, 6 H), 3.28-3.36 (m, 2 H), 1.42-2.05 (m, 9 H).

## 实施例 105



15 顺式-N-[4-(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-环己基甲基]-3,4-二氟-苯甲酰胺盐酸盐

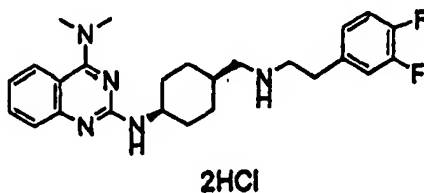
步骤 A: 合成顺式-N-[4-(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-环己基甲基]-3,4-二氟-苯甲酰胺盐酸盐

20 按照实施例 47 步骤 A 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  440,  $M(\text{游离})+H^+$ ,  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  12.89 (s, 1 H), 9.11 (d,  $J=8.2$  Hz, 1 H), 7.88 (m, 3 H), 7.64 (ddd,  $J=8.4,$

7.2, 1.2 Hz, 1 H), 7.49 (dd,  $J = 8.4, 0.9$  Hz, 1 H), 7.18-7.29 (m, 2 H), 6.96-7.07 (m, 1 H), 4.29-4.44 (m, 1 H), 3.51 (s, 8 H), 1.55-2.02 (m, 9 H).

## 5 实施例 106



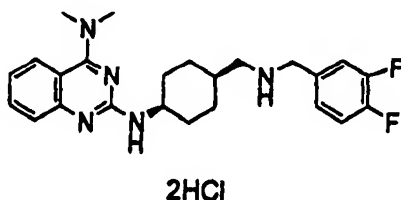
顺式- $N^2$ -(4-([2-(3,4-二氟-苯基)-乙基氨基]-甲基)-环己基)- $N^4,N^4$ -二甲基-喹唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

10 步骤 A: 合成顺式- $N^2$ -(4-([2-(3,4-二氟-苯基)-乙基氨基]-甲基)-环己基)- $N^4,N^4$ -二甲基-喹唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

按照实施例 72 步骤 A 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  440,  $M(\text{游离}) + H^+$ ,  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  12.43 (s, 1 H), 9.64 (brs, 2 H), 8.66 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H), 7.91 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H), 7.67 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 7.46 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H), 7.28 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 6.97-7.17 (m, 3 H), 4.24-4.37 (m, 1 H), 3.52 (s, 6 H), 3.30-3.44 (m, 2 H), 2.94-3.25 (m, 4 H), 1.57-2.28 (m, 9 H).

## 实施例 107



20 顺式- $N^2$ -(4-((3,4-二氟-苯基氨基)-甲基)-环己基)- $N^4,N^4$ -二甲基-喹唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

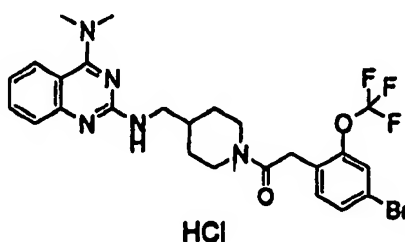
步骤 A: 合成顺式- $N^2$ -(4-((3,4-二氟-苯基氨基)-甲基)-环己基)- $N^4,N^4$ -

## 二甲基-噻唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

按照实施例 72 步骤 A 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  426,  $M(\text{游离})+H^+$ ,  $^1H$  NMR (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9.39 (s, 2 H), 8.44 (m, 1 H), 8.17 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 7.72-7.88 (m, 2 H), 7.27-7.61 (m, 4 H), 4.11-4.31 (m, 3 H), 3.48 (s, 6 H), 2.81 (d,  $J=6.1$  Hz, 2 H), 1.32-2.03 (m, 9 H).

## 实施例 108



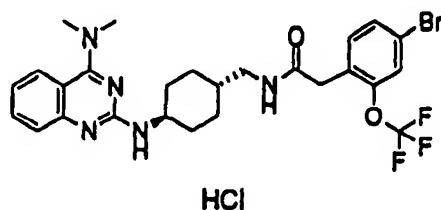
2-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-1-{4-[(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-甲基]-吡啶-1-基}-乙酮盐酸盐

步骤 A: 合成 2-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-1-{4-[(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-甲基]-吡啶-1-基}-乙酮盐酸盐

按照实施例 47 步骤 A 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  566,  $M(\text{游离})+H^+$ ,  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  13.48 (s, 1 H), 8.65 (t,  $J=5.8$  Hz, 1 H), 7.90 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 7.53-7.70 (m, 2 H), 7.37-7.44 (m, 2 H), 7.20-7.32 (m, 2 H), 4.59-4.72 (m, 1 H), 3.80-3.94 (m, 1 H), 3.68 (d,  $J=6.1$  Hz, 2 H), 3.25-3.58 (m, 8 H), 2.94-3.12 (m, 1 H), 2.50-2.68 (m, 1 H), 1.75-2.03 (m, 3 H), 1.06-1.32 (m, 2 H).

## 实施例 109



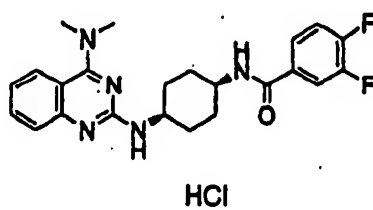
反式-2-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-N-[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基甲基]-乙酰胺

5 步骤 A: 合成反式-2-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-N-[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基甲基]-乙酰胺

按照实施例 47 步骤 A 的方法获得标题化合物。

ESI MS m/e 580, M(游离)<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.28 (d, J= 6.7 Hz, 1 H), 7.87-7.90 (d, J= 8.5 Hz, 1 H), 7.52-7.66 (m, 2 H),  
 10 7.39-7.44 (m, 2 H), 7.20-7.33 (m, 2 H), 5.85-5.98 (m, 1 H), 3.70-3.91 (m, 1 H), 3.58 (s, 2 H), 3.50 (s, 6 H), 3.16 (t, J= 6.5 Hz, 2 H), 2.03-2.20 (m, 2 H), 1.28-1.88 (m, 5 H), 0.96-1.18 (m, 2 H).

## 实施例 110



15

顺式-N-[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基]-3,4-二氟-苯甲酰胺盐酸盐

步骤 A: 合成顺式-N-[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基]-3,4-二氟-苯甲酰胺盐酸盐

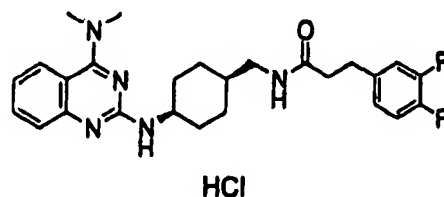
20

按照实施例 47 步骤 A 的方法获得标题化合物。

ESI MS m/e 448, M(游离)+Na<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.01 (s, 1 H), 8.96 (d, J= 8.1 Hz, 1 H), 7.91 (d, J= 8.2 Hz, 1 H),

7.55-7.79 (m, 4 H), 7.49-7.54 (m, 1 H), 7.15-7.32 (m, 2 H), 6.76 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 4.30-4.41 (m, 1 H), 4.03-4.22 (m, 1 H), 3.52 (s, 6 H), 1.67-2.07 (m, 8 H).

## 5 实施例 111



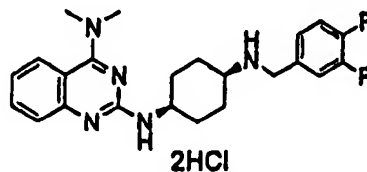
顺式-3-(3,4-二氟-苄基)-N-[4-(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-环己基甲基]-丙酰胺盐酸盐

10 步骤 A: 合成顺式-3-(3,4-二氟-苄基)-N-[4-(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-环己基甲基]-丙酰胺盐酸盐

按照实施例 47 步骤 A 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  468,  $M(\text{游离})+H^+$ ,  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  12.70 (s, 1 H), 9.00 (d,  $J=8.3$  Hz, 1 H), 7.90 (d,  $J=8.3$  Hz, 1 H), 7.66 (ddd,  $J=8.3, 7.2, 1.0$  Hz, 1 H), 7.48 (dd,  $J=8.3, 1.0$  Hz, 1 H), 7.11-7.31 (m, 2 H), 6.84-7.06 (m, 3 H), 4.32-4.44 (m, 1 H), 3.51 (s, 6 H), 3.26-3.33 (m, 2 H), 2.96 (t,  $J=7.5$  Hz, 2 H), 2.76 (t,  $J=7.4$  Hz, 2 H), 1.34-1.94 (m, 9 H).

## 实施例 112



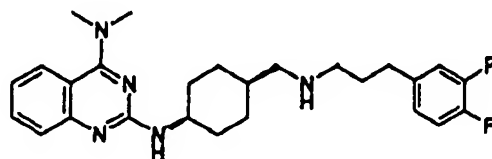
20 顺式-N<sup>2</sup>-[4-(3,4-二氟-苄基氨基)-环己基]-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基-噻唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

步骤 A: 合成顺式- $N^2$ -[4-(3,4-二氟-苄基氨基)-环己基]- $N^4,N^4$ -二甲基-噻唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

按照实施例 72 步骤 A 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  434,  $M(\text{游离})+Na^+$ ,  $^1H$  NMR (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  13.03 (s, 1 H), 9.50 (brs, 2 H), 8.31-8.40 (m, 1 H), 8.19 (d,  $J=8.2$  Hz, 1 H), 7.73-7.90 (m, 2 H), 7.29-7.60 (m, 4 H), 4.04-4.28 (m, 3 H), 3.46 (s, 6 H), 3.06-3.22 (m, 1 H), 1.61-2.10 (m, 8 H).

### 实施例 113



2HCl

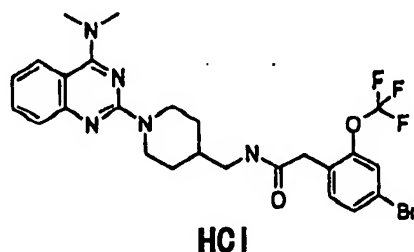
顺式- $N^2$ -(4-{[3-(3,4-二氟-苄基)-丙基氨基]-甲基}-环己基)- $N^4,N^4$ -二甲基-噻唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

步骤 A: 合成顺式- $N^2$ -(4-{[3-(3,4-二氟-苄基)-丙基氨基]-甲基}-环己基)- $N^4,N^4$ -二甲基-噻唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

按照实施例 72 步骤 A 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  454,  $M(\text{游离})+H^+$ ,  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  12.50 (s, 1 H), 9.43 (brs, 2 H), 8.60 (d,  $J=7.93$  Hz, 1 H), 7.90 (d,  $J=8.2$  Hz, 1 H), 7.65 (ddd,  $J=8.2, 7.2, 1.1$  Hz, 1 H), 7.46 (d,  $J=8.6$  Hz, 1 H), 7.23-7.30 (m, 1 H), 6.91-7.08 (m, 3 H), 4.22-4.34 (m, 1 H), 3.51 (s, 6 H), 2.87-3.07 (m, 4 H), 2.68 (t,  $J=7.7$  Hz, 2 H), 1.53-2.43 (m, 11 H).

# 实施例 114



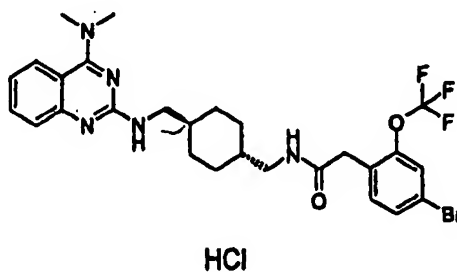
2-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-N-[1-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基)-哌啶-4-基甲基]-乙酰胺盐酸盐

步骤 A: 合成 2-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-N-[1-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基)-哌啶-4-基甲基]-乙酰胺盐酸盐

按照实施例 47 步骤 A 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  588,  $M(\text{游离}) + Na^+$ ,  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  13.32 (s, 1 H), 8.68 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 7.86 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1 H), 7.65 (ddd,  $J = 8.4, 7.1, 1.2$  Hz, 1 H), 7.23-7.42 (m, 4 H), 6.59-6.69 (m, 1 H), 3.60 (s, 2 H), 3.48 (s, 7 H), 2.90-3.37 (m, 5 H), 1.78-2.08 (m, 3 H), 1.19-1.46 (m, 2 H).

# 实施例 115



反式-2-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-N-{4-[(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基)-甲基]-环己基甲基}-乙酰胺盐酸盐

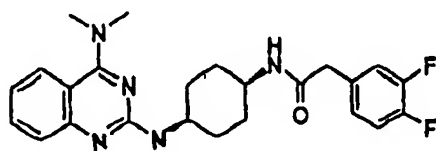
步骤 A: 合成反式-2-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-N-{4-[(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基)-甲基]-环己基甲基}-乙酰胺盐酸盐

按照实施例 47 步骤 A 的方法获得标题化合物。



ESI MS  $m/e$  616,  $M(\text{游离}) + Na^+$ ,  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.37-8.49 (m, 1 H), 7.89 (d,  $J=8.5$  Hz, 1 H), 7.53-7.68 (m, 2 H), 7.40-7.45 (m, 2 H), 7.20-7.32 (m, 2 H), 5.60-5.71 (m, 1 H), 3.55 (s, 2 H), 3.50 (s, 6 H), 3.35 (t,  $J=6.1$  Hz, 2 H), 3.08 (t,  $J=6.4$  Hz, 2 H), 0.77-2.00 (m, 10 H).

### 实施例 116



HCl

10 顺式-2-(3,4-二氟-苯基)-N-[4-(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-环己基]-乙酰胺盐酸盐

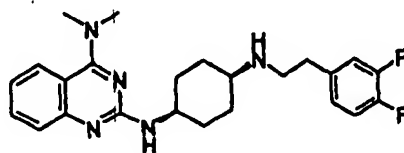
步骤 A: 合成顺式-2-(3,4-二氟-苯基)-N-[4-(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-环己基]-乙酰胺盐酸盐

按照实施例 47 步骤 A 的方法获得标题化合物。

15 ESI MS  $m/e$  440,  $M(\text{游离}) + H^+$ ,  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  13.01 (s, 1 H), 8.85 (d,  $J=8.2$  Hz, 1 H), 7.89 (d,  $J=8.2$  Hz, 1 H), 7.65 (ddd,  $J=8.2, 7.2, 1.2$  Hz, 1 H), 7.52 (d,  $J=8.2$  Hz, 1 H), 6.95-7.33 (m, 4 H), 6.32 (d,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 4.19-4.34 (m, 1 H), 3.82-4.01 (m, 1 H), 3.51 (s, 6 H), 3.47 (s, 2 H), 1.61-2.01 (m, 8 H).

20

### 实施例 117



2HCl

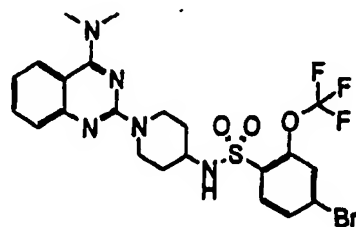
顺式- $N^2$ -[4-[2-(3,4-二氟-苯基)-乙基氨基]-环己基]- $N^4,N^4$ -二甲基-噻唑啉-2,4-二胺二盐酸盐

**步骤 A: 合成顺式-N<sup>2</sup>-{4-[2-(3,4-二氟-苯基)-乙基氨基]-环己基}-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基-喹唑啉-2,4-二胺二盐酸盐**

按照实施例 72 步骤 A 的方法获得标题化合物。

ESI MS m/e 426, M(游离)+H<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.51 (s, 1 H), 9.70 (brs, 2 H), 8.67 (d, J= 7.5 Hz, 1 H), 7.92 (d, J= 8.0 Hz, 1 H), 7.68 (t, J= 8.0 Hz, 1 H), 7.52 (d, J= 8.4 Hz, 1 H), 7.30 (t, J= 7.8 Hz, 1 H), 6.97-7.22 (m, 3 H), 4.34 (brs, 1 H), 3.53 (s, 6 H), 3.12-3.41 (m, 5 H), 1.62-2.40 (m, 8 H)。

## 10 实施例 118



**4-溴-N-[1-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基)-吡啶-4-基]-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺**

**步骤 A: 合成[2-(4-氨基-吡啶-1-基)-喹唑啉-4-基]-二甲基-胺**

1-苄基-吡啶-4-基胺(2.00 g, 10.5 mmol)的 THF(20 mL)溶液中加入(Boc)<sub>2</sub>O(2.52 g 11.5 mmol)。在室温下搅拌混合物 40 min, 然后浓缩。残余物的 MeOH (20 mL)溶液中加入 20% Pd(OH)<sub>2</sub>(400mg)。将混合物在室温、氢气氛下搅拌 20 h。再加入 20% Pd(OH)<sub>2</sub>(400mg), 将混合物在室温、氢气氛下搅拌 7 h, 在 50℃搅拌 4.5 h, 在室温搅拌 12 h, 通过硅藻土垫过滤, 然后浓缩获得白色固体。实施例 1 步骤 B 获得的(2-氟-喹唑啉-4-基)-二甲基-胺(1.10 g, 5.30 mmol)和以上固体(1.27 g, 6.34 mmol)的 2-丙醇(11 mL)混合物在回流下搅拌 20 小时。过滤收集沉淀, 用 2-丙醇洗涤, 溶于含 50%甲醇的三氯甲烷(60 ml)。将溶液倾入饱和碳酸氢钠水溶液中, 水层用三氯甲烷萃取(三次)。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 然后快速色谱法提纯(NH-硅

胶, EtOAc 至  $\text{CHCl}_3$ ) 获得无色油状物[2-(4-氨基-吡啶-1-基)-噻唑啉-4-基]-二甲基-胺(864 mg, 68%)。

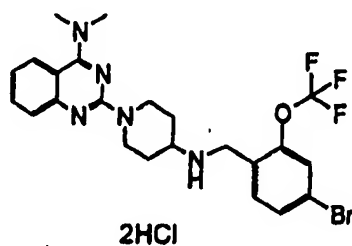
ESI MS  $m/e$  272,  $\text{M}+\text{H}^+$ ,  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.79 (d,  $J=8.2$  Hz, 1 H), 7.45-7.55 (m, 2 H), 6.96-7.05 (m, 1 H), 4.83 (d,  $J=13.4$  Hz, 1 H), 3.26 (s, 6 H), 2.84-3.03 (m, 3 H), 1.85-1.95 (m, 2 H), 1.20-1.50 (m, 4 H)。

步骤 B: 合成 4-溴-N-[1-(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基)-吡啶-4-基]-2-三氟甲氧基-苄磺酰胺

按照实施例 20 步骤 A 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  574,  $\text{M}+\text{H}^+$ ,  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.94 (d,  $J=8.7$  Hz, 1 H), 7.80 (d,  $J=8.2$  Hz, 1 H), 7.39-7.61 (m, 4 H), 6.98-7.07 (m, 1 H), 4.60-4.81 (m, 3 H), 3.39-3.61 (m, 1 H), 3.25 (s, 6 H), 2.98-3.08 (m, 2 H), 1.73-1.92 (m, 2 H), 1.33-1.54 (m, 2 H)。

### 实施例 119



{2-[4-(4-溴-2-三氟甲氧基-苄基氨基)-吡啶-1-基]-噻唑啉-4-基}-二甲基-胺二盐酸盐

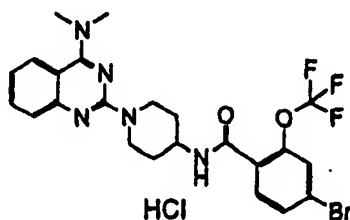
步骤 A: 合成{2-[4-(4-溴-2-三氟甲氧基-苄基氨基)-吡啶-1-基]-噻唑啉-4-基}-二甲基-胺二盐酸盐

按照实施例 37 步骤 B 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  524,  $\text{M}(\text{游离})+\text{H}^+$ ,  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.43 (d,  $J=8.1$  Hz, 1 H), 8.20 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 7.90 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 7.67 (t,  $J=7.5$  Hz, 1 H), 7.26-7.49 (m, 3 H), 5.13 (brs, 2 H),

4.27 (s, 2 H), 3.08-3.60 (s, 9 H), 2.08-2.78 (m, 4 H)。

### 实施例 120



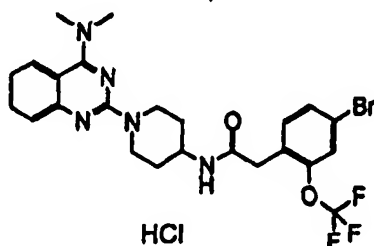
5 4-溴-N-[1-(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基)-哌啶-4-基]-2-三氟甲氧基-苯甲酰胺盐酸盐

步骤 A: 合成 4-溴-N-[1-(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基)-哌啶-4-基]-2-三氟甲氧基-苯甲酰胺盐酸盐

按照实施例 47 步骤 A 的方法获得标题化合物。

10 ESI MS m/e 560, M(游离) Na<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.68 (s, 1 H), 8.73 (d, J= 7.8 Hz, 1 H), 7.80-7.91 (m, 2 H), 7.68 (ddd, J= 8.4, 7.1, 1.3 Hz, 1 H), 7.55 (dd, J= 8.4, 1.9 Hz, 1 H), 7.42-7.46 (m, 1 H), 7.29 (ddd, J= 8.4, 7.1, 1.3 Hz, 1 H), 6.67 (d, J= 7.3 Hz, 1 H), 5.04 (brs, 2 H), 4.23-4.42 (m, 1 H), 3.27-3.61 (m, 8 H), 2.19-2.36 (m, 2 H), 1.57-1.81 (m, 2 H)。

### 实施例 121



20 2-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-N-[1-(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基)-哌啶-4-基]-乙酰胺盐酸盐

步骤 A: 合成 2-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-N-[1-(4-二甲基氨基-噻唑

**啉-2-基)-吡啶-4-基]-乙酰胺盐酸盐**

按照实施例 47 步骤 A 的方法获得标题化合物。

ESI MS m/e 574, M(游离)+Na<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ  
13.08 (s, 1 H), 8.61 (d, J= 8.4 Hz, 1 H), 7.86 (d, J= 7.5 Hz, 1 H),  
5 7.56-7.68 (m, 2 H), 7.21-7.39 (m, 4 H), 4.70-5.10 (m, 2 H), 4.04-4.22  
(m, 1 H), 3.68 (s, 2 H), 3.34-3.61 (m, 8 H), 1.59-2.19 (m, 4 H).

**实施例 122-301**

在 25℃, 实施例 15 步骤 A 获得的胺(30 μmol)和吡啶(120 μmol)  
10 的二氯甲烷(400 μL)溶液中加入合适的磺酰氯(60 μmol)的二氯甲烷  
(200 μL)溶液。在相同温度搅拌 20 小时后, 在无水氮气流下浓缩混  
合物。残余物在三氯甲烷和饱和氯化铵水溶液间分配。水层用 CHCl<sub>3</sub>  
萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥。在无水氮气流下浓缩后, 将无  
水二氯甲烷(600 μL)和 PSA(300 μL)加入残余物中。在 25℃搅拌 20 小  
15 时后, 过滤反应混合物, 然后用快速色谱法提纯(NH-硅胶, 含 33%  
甲醇的三氯甲烷)获得所需产物。

**实施例 302-588**

在 25℃, 向实施例 9 步骤 C 或实施例 64 步骤 A 获得的胺(30 μmol)  
20 的二氯甲烷(200 μL)溶液中加入聚(4-乙烯基吡啶)(75 μL)的二氯甲烷  
(200 μL)溶液以及酰氯(60 μmol)的二氯甲烷(200 μL)溶液。在相同温  
度搅拌 20 小时后, 在无水氮气流下过滤并浓缩反应混合物。将无水  
二氯甲烷(600 μL)和 PSA(300 μL)加入残余物中。在 25℃搅拌 20 小时  
后, 过滤反应混合物, 然后用快速色谱法提纯(NH-硅胶, 含 33%甲  
25 醇的三氯甲烷)获得所需产物。

**实施例 589-1136**

在 25℃, 羧酸(200 μL, 60 μmol)的二氯甲烷(200 μL)溶液中加入  
1-环己基-3-甲基聚苯乙烯-碳二亚胺(150 μL, 126 μmol)的二氯甲烷

(200  $\mu\text{L}$ )溶液以及实施例 9 步骤 C 或实施例 64 步骤 A 获得的胺(30  $\mu\text{mol}$ )的二氯甲烷(200  $\mu\text{L}$ )溶液。在相同温度搅拌 20 小时后,反应混合物通过 NH-硅胶过滤,在无水氮气流下浓缩。将无水二氯甲烷(700  $\mu\text{L}$ )和聚苯乙烯链接的苯甲醛(75  $\mu\text{L}$ , 60  $\mu\text{mol}$ )加入残余物中。在 50  $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 20 小时后,过滤反应混合物,然后在无水氮气流下浓缩获得所需产物。

### 实施例 1137-1745

酰胺产物的 THF(200  $\mu\text{L}$ )溶液中加入 1 M 硼烷-THF 络合物的 THF 溶液(300  $\mu\text{L}$ , 300  $\mu\text{mol}$ )。将混合物在 80 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 1 小时,在无水氮气流下浓缩。残余物中加入 1M HCl 水溶液(300  $\mu\text{L}$ )和 THF(300  $\mu\text{L}$ )。将混合物在 80 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 1 小时,在无水氮气流下浓缩。残余物在三氯甲烷和 2 M 氢氧化钠水溶液间分配。水层用三氯甲烷萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥。混合物在无水氮气流下浓缩,通过快速色谱法(硅胶, 2%-7% 2M  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  的  $\text{CHCl}_3$  溶液)提纯获得所需产物。

### 实施例 1746-2184

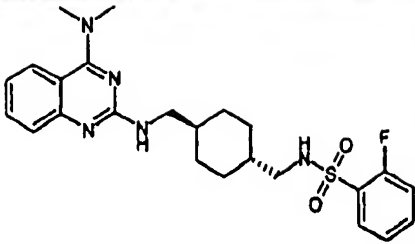
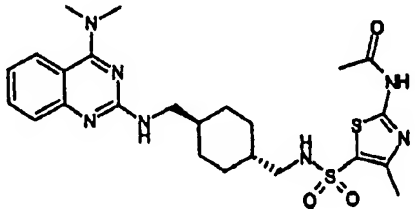
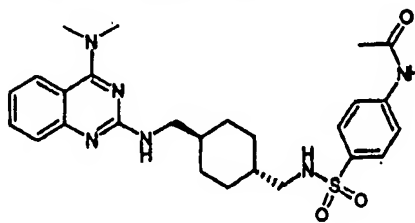
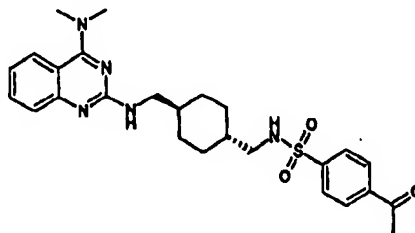
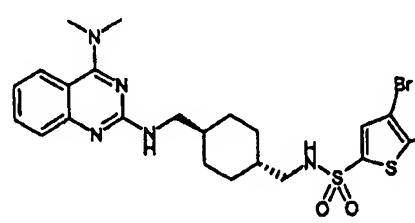
在 25 $^{\circ}\text{C}$ ,向实施例 9 步骤 C 或实施例 64 步骤 A 获得的胺(36  $\mu\text{mol}$ )的 MeOH(200  $\mu\text{L}$ )溶液中加入醛(30  $\mu\text{mol}$ )的 MeOH(200  $\mu\text{L}$ )和 AcOH(90  $\mu\text{mol}$ )溶液。将反应混合物在相同温度搅拌 1 小时。混合物中加入  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ (120  $\mu\text{mol}$ )的 MeOH(200  $\mu\text{L}$ )溶液。在相同温度搅拌 20 小时后,在无水氮气流下浓缩反应混合物。残余物在三氯甲烷和 2 M 氢氧化钠水溶液间分配。水层用三氯甲烷萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥。混合物在无水氮气流下浓缩,通过快速色谱法(硅胶, 2%-7% 2M  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  的  $\text{CHCl}_3$  溶液)提纯获得所需产物。

### 实施例 2185-2328

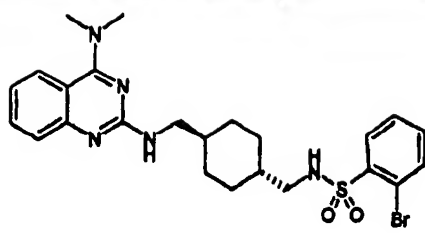
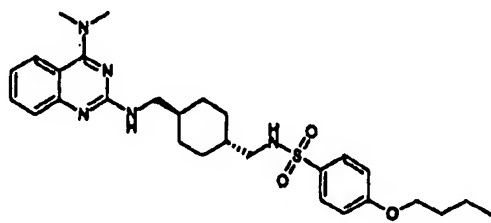
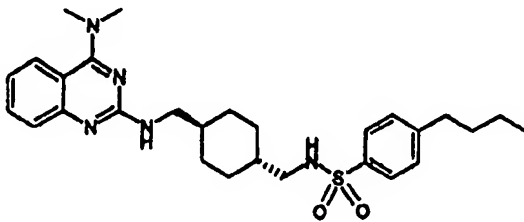
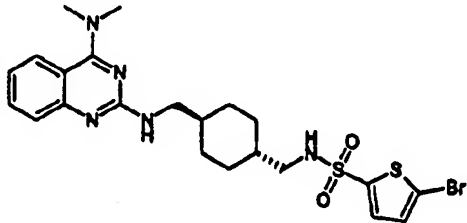
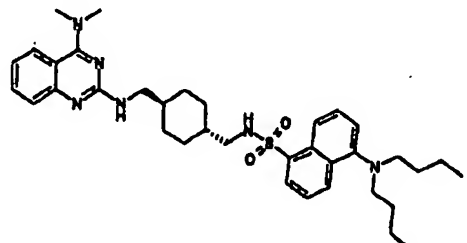
在 25 $^{\circ}\text{C}$ ,向醇(35  $\mu\text{mol}$ )的二氯甲烷(200  $\mu\text{L}$ )溶液中加入 Dess-

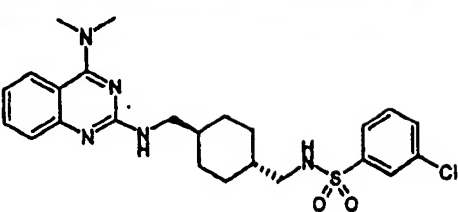
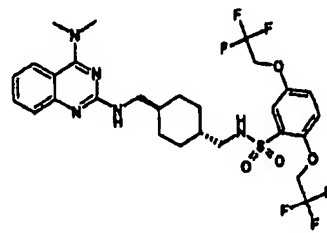
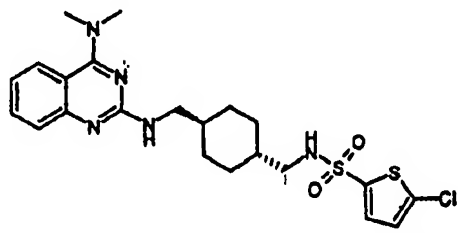
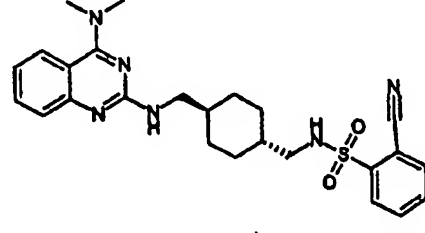
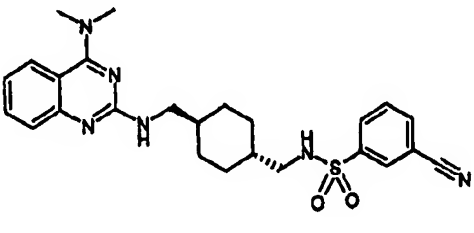
- 5 Martin periodinane(30  $\mu\text{mol}$ )的二氯甲烷(200  $\mu\text{L}$ )溶液, 将反应混合物在相同温度搅拌 20 小时。反应混合物中加入实施例 9 步骤 C 或实施例 64 步骤 A 获得的胺(36  $\mu\text{mol}$ )的 MeOH(200  $\mu\text{L}$ )和 AcOH(90  $\mu\text{L}$ )溶液, 将混合物在相同温度搅拌 1 小时。混合物中加入  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ (120  $\mu\text{mol}$ )的 MeOH(200  $\mu\text{L}$ )溶液。在相同温度搅拌 20 小时后, 在无水氮气流下浓缩反应混合物。残余物在三氯甲烷和 2 M 氢氧化钠水溶液间分配。水层用三氯甲烷萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥。混合物在无水氮气流下浓缩, 通过快速色谱法(硅胶, 2%-7% 2M  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  的  $\text{CHCl}_3$  溶液)提纯获得所需产物。

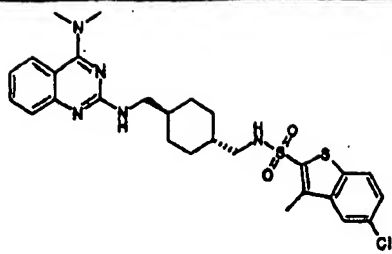
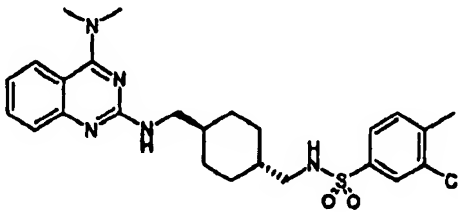
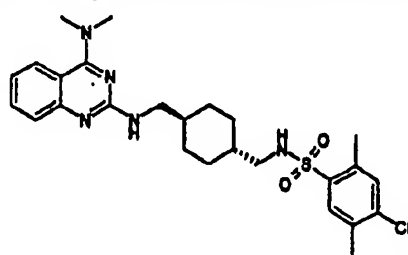
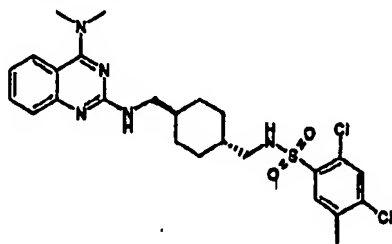
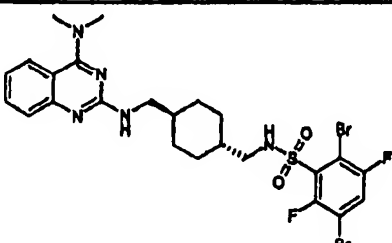
10

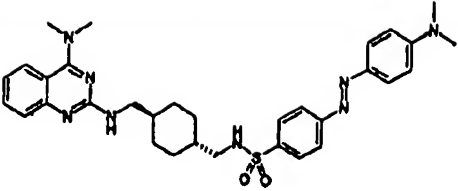
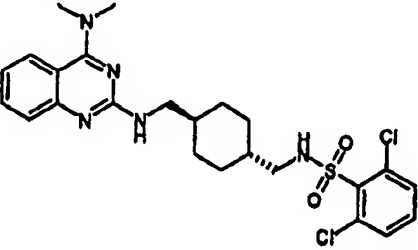
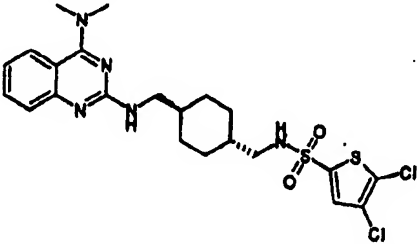
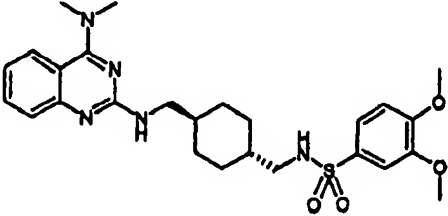
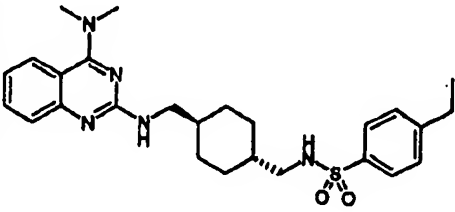
Table 9		
122		472 (M + H)
123		532 (M + H)
124		511 (M + H)
125		496 (M + H)
126		616 (M + H)

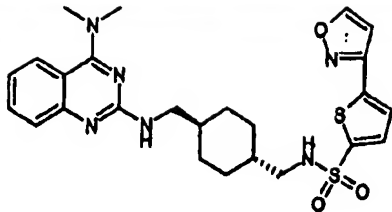
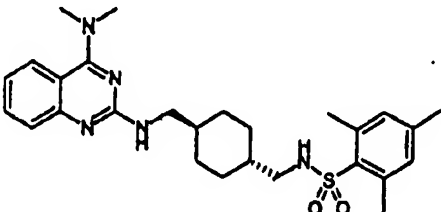
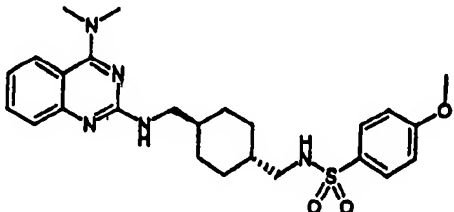
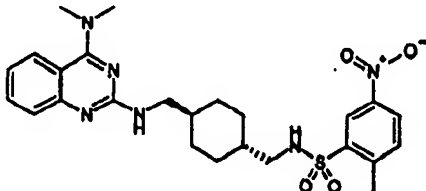
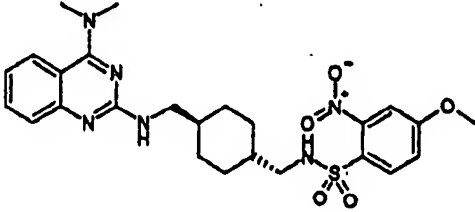


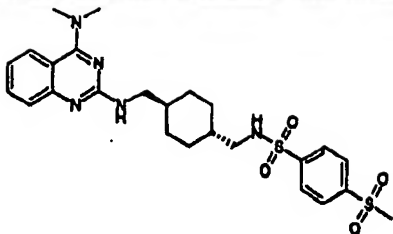
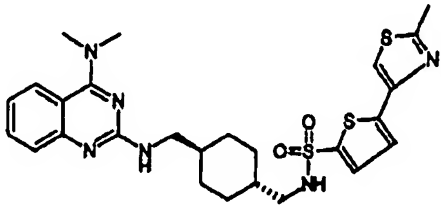
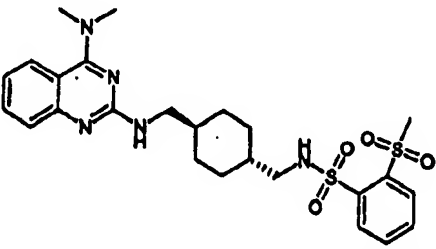
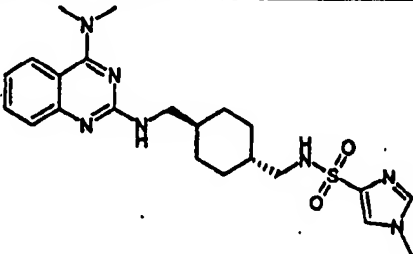
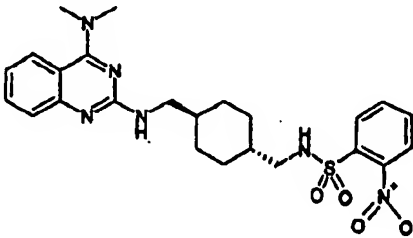
127		532 (M + H)
128		526 (M + H)
129		510 (M + H)
130		538 (M + H)
131		631 (M + H)

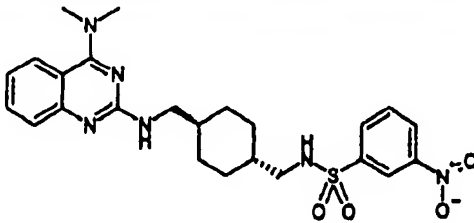
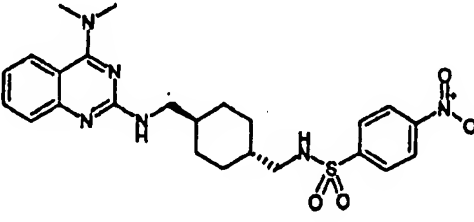
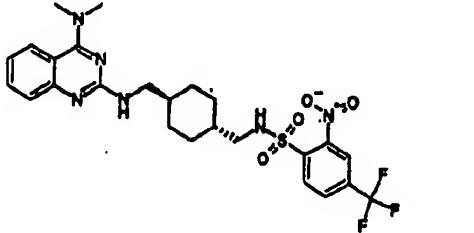
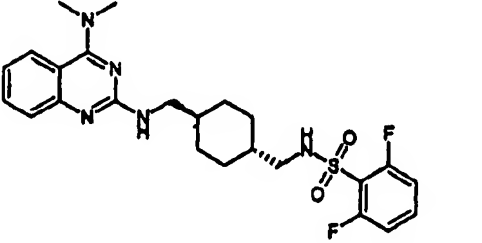
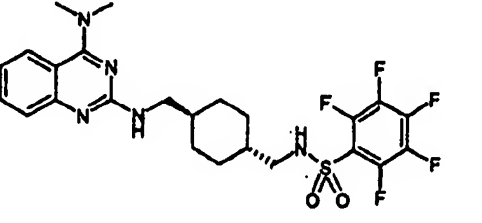
132		488 (M + H)
133		650 (M + H)
134		494 (M + H)
135		479 (M + H)
136		479 (M + H)

137		558 (M + H)
138		502 (M + H)
139		516 (M + H)
140		536 (M + H)
141		646 (M + H)

142		601 (M + H)
143		522 (M + H)
144		528 (M + H)
145		514 (M + H)
146		482 (M + H)

147		527 (M + H)
148		496 (M + H)
149		484 (M + H)
150		513 (M + H)
151		529 (M + H)

152		532 (M + H)
153		557 (M + H)
154		532 (M + H)
155		458 (M + H)
156		499 (M + H)

PC-MS		
157		499 (M + H)
158		499 (M + H)
159		567 (M + H)
160		490 (M + H)
161		544 (M + H)

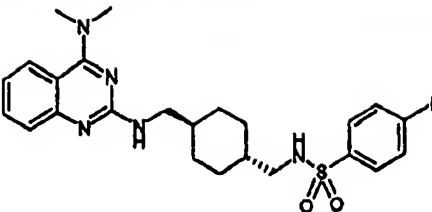
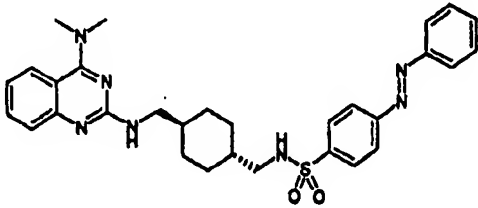
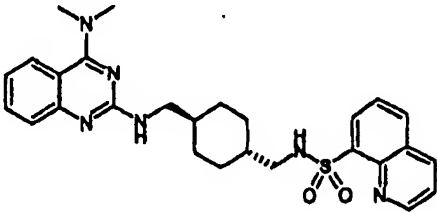
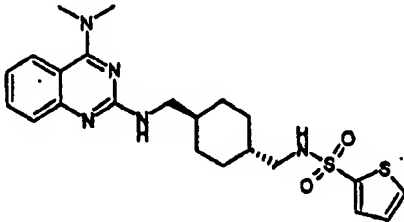
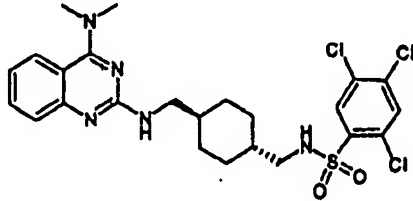
162		580 (M + H)
163		558 (M + H)
164		505 (M + H)
165		460 (M + H)
166		556 (M + H)



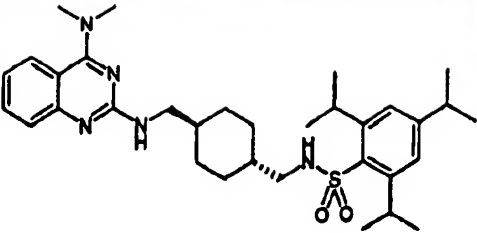
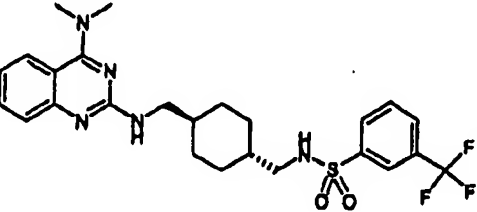
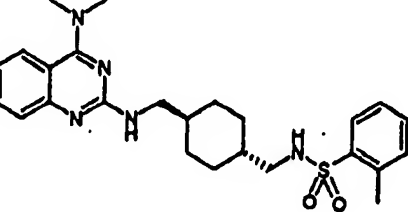
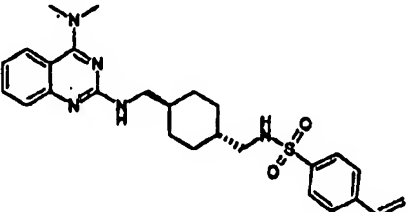
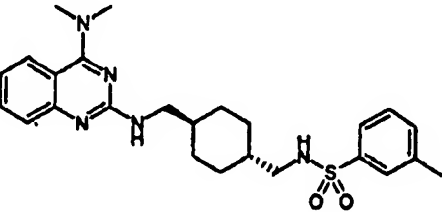
Table 1		
167		580 (M + H)
168		522 (M + H)
169		468 (M + H)
170		480 (M + H)
171		468 (M + H)

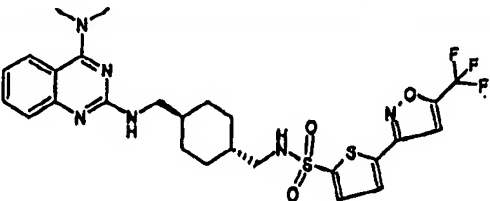
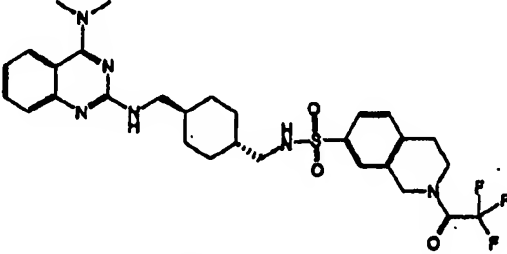
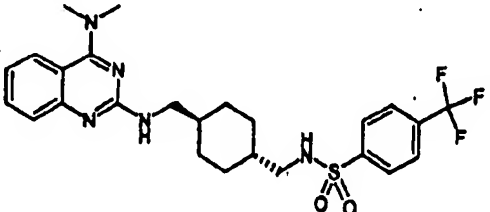
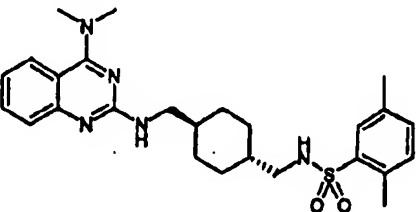
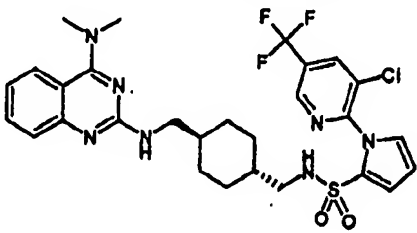
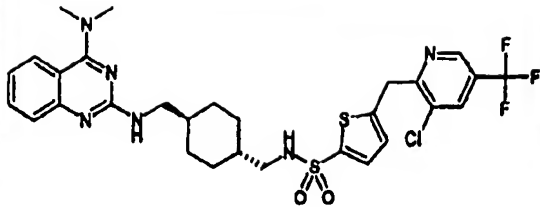
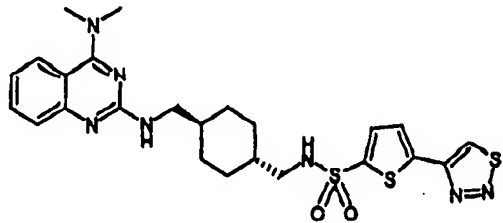
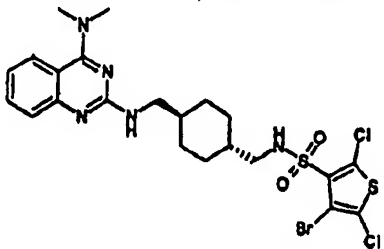
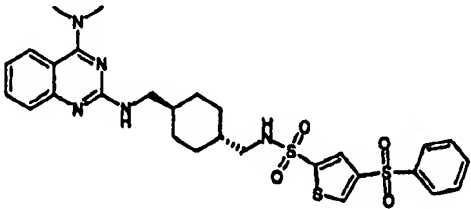
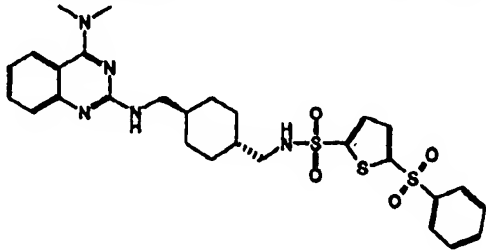
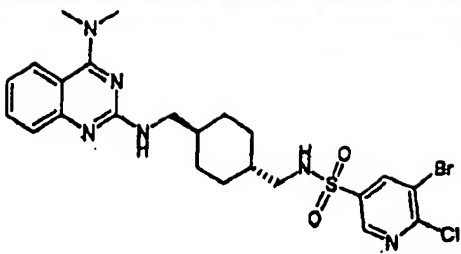
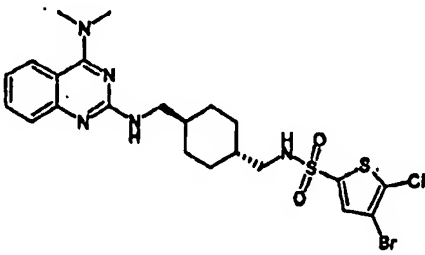
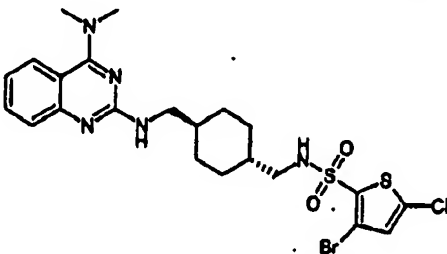
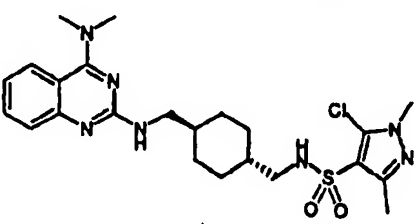
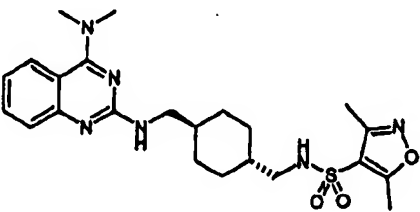
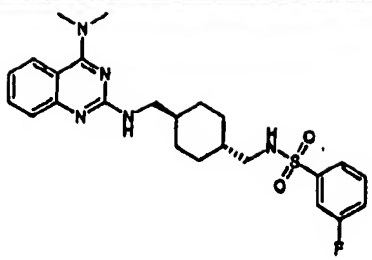
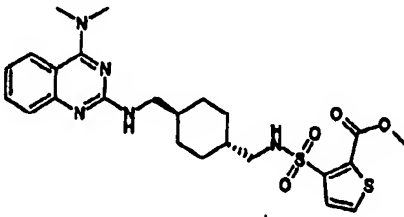
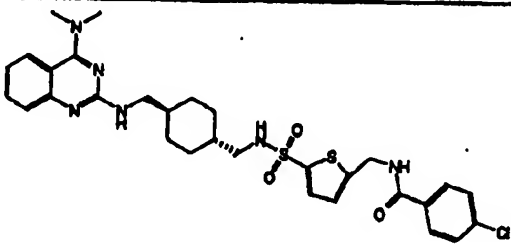
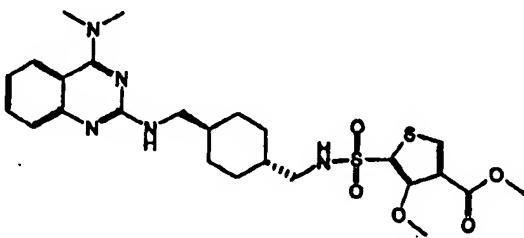
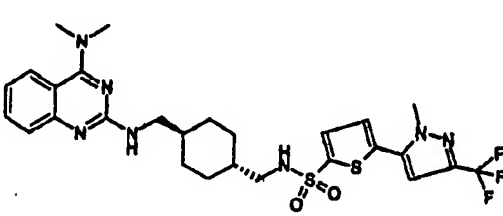
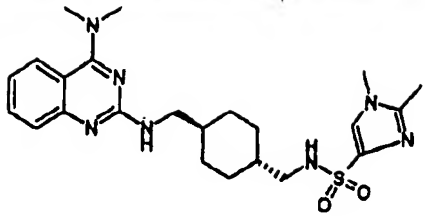
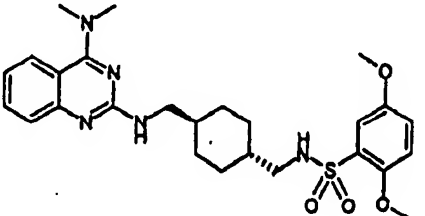
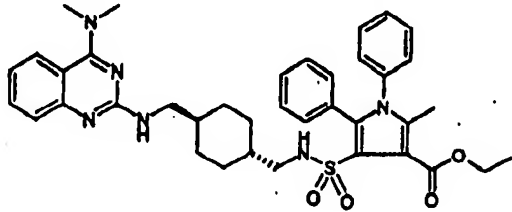
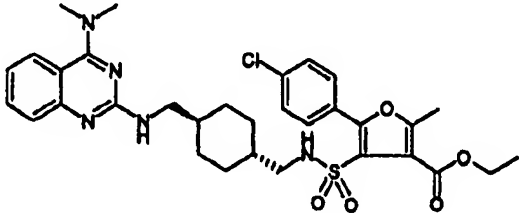
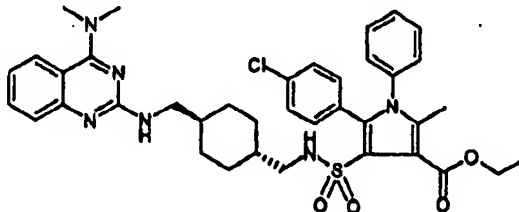
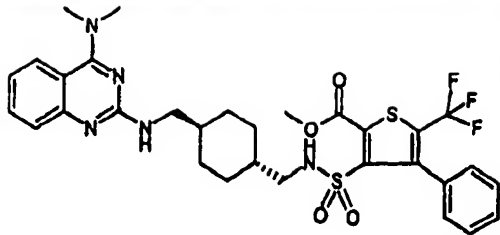
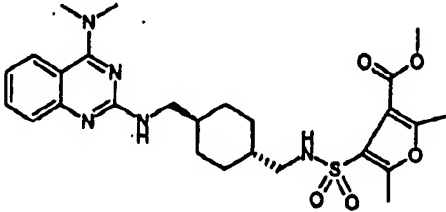
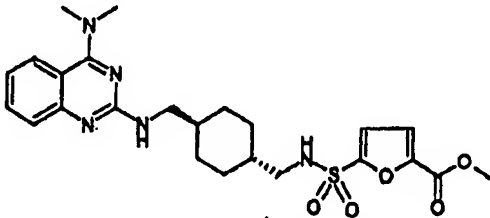
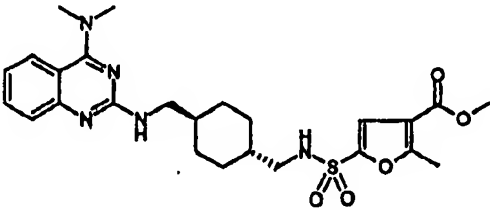
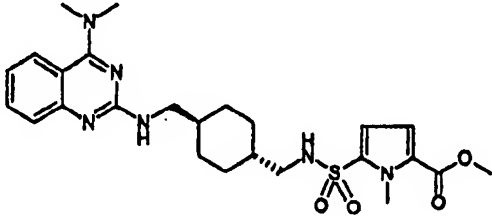
Table 1		
172		595 (M + H)
173		605 (M + H)
174		522 (M + H)
175		482 (M + H)
176		622 (M + H)

Table 1		
177		653 (M + H)
178		544 (M + H)
179		606 (M + H)
180		600 (M + H)
181		600 (M + H)

182		567 (M + H)
183		572 (M + H)
184		572 (M + H)
185		506 (M + H)
186		473 (M + H)

187		472 (M + H)
188		518 (M + H)
189		627 (M + H)
190		548 (M + H)
191		608 (M + H)

Page 45		
192		472 (M + H)
193		514 (M + H)
194		681 (M + H)
195		640 (M + H)
196		715 (M + H)

197		662 (M + H)
198		530 (M + H)
199		502 (M + H)
200		516 (M + H)
201		515 (M + H)

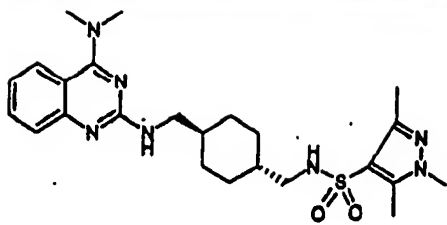
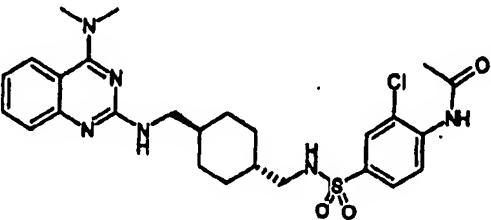
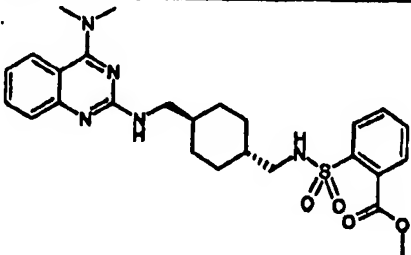
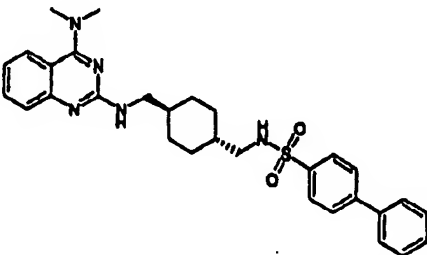
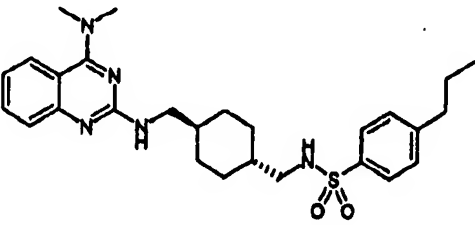
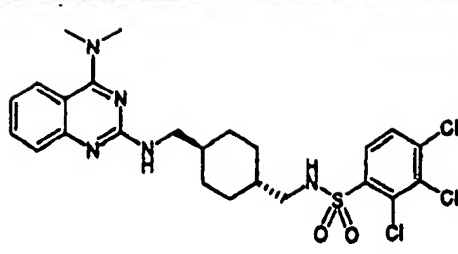
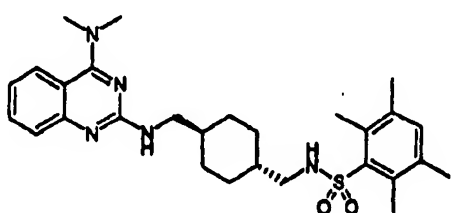
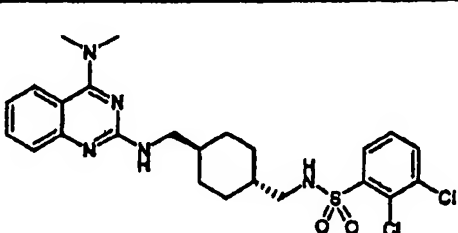
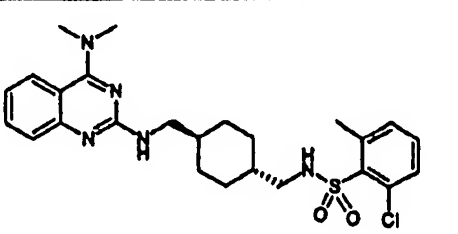
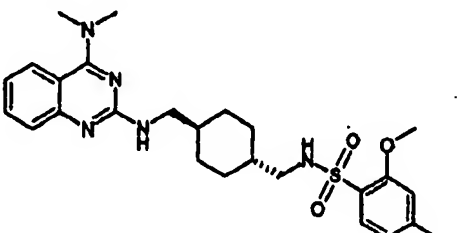
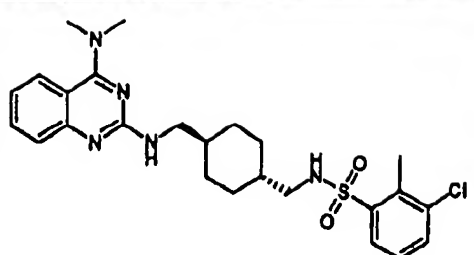
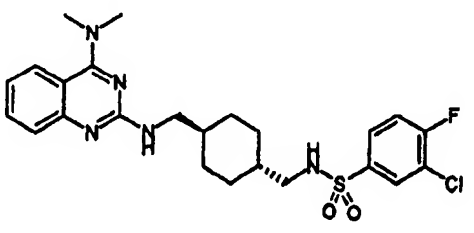
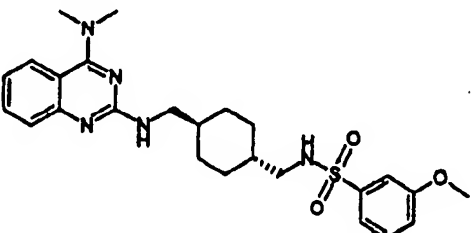
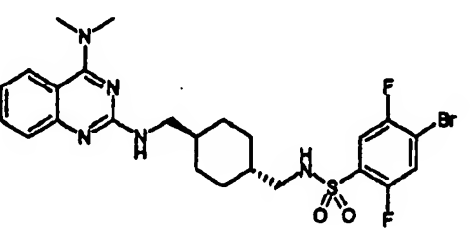
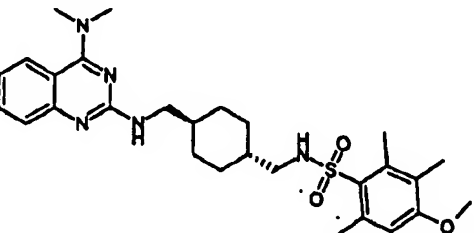
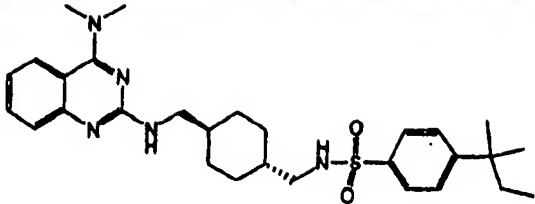
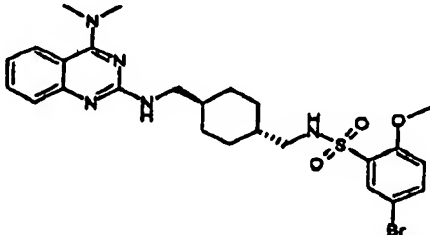
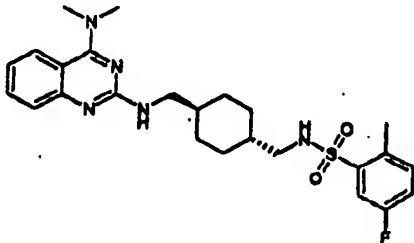
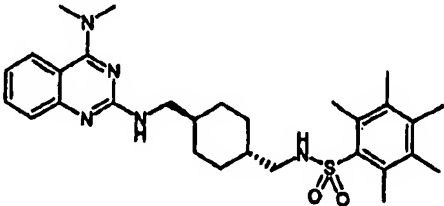
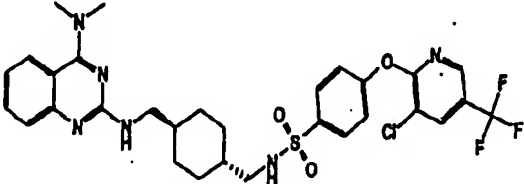
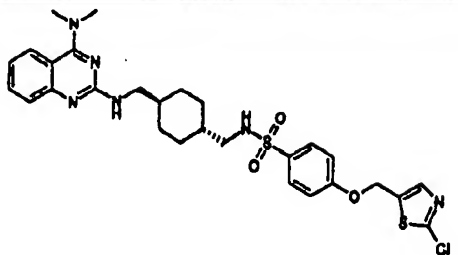
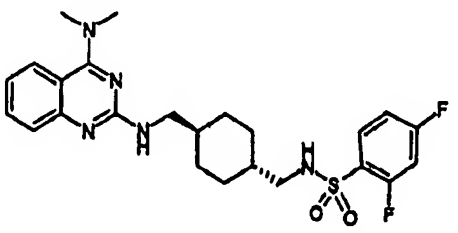
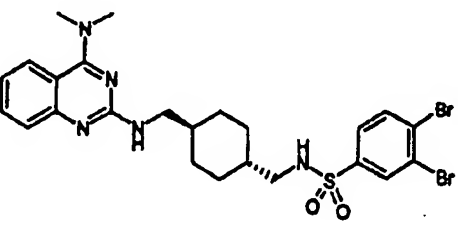
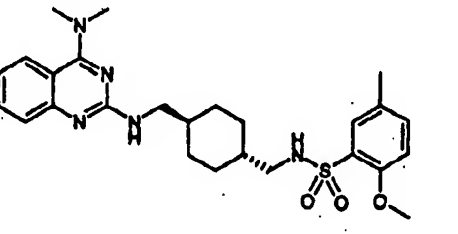
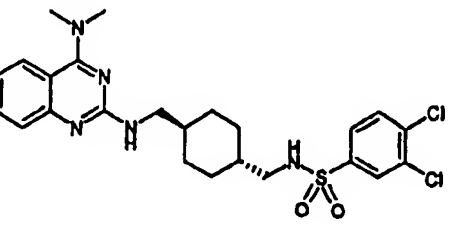
202		486 (M + H)
203		545 (M + H)
204		512 (M + H)
205		530 (M + H)
206		496 (M + H)

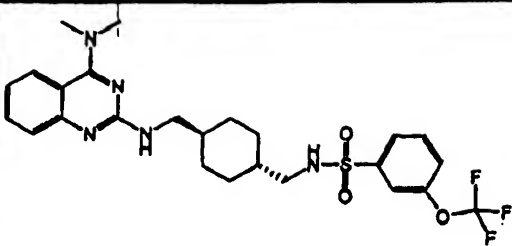
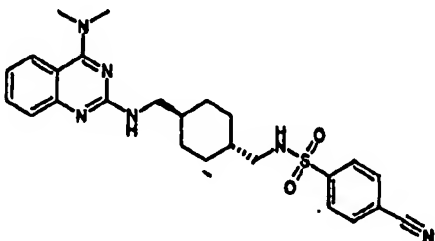
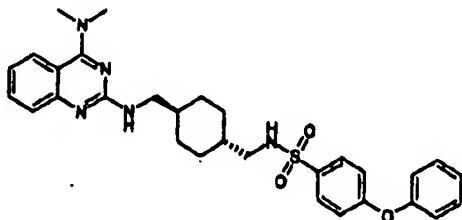
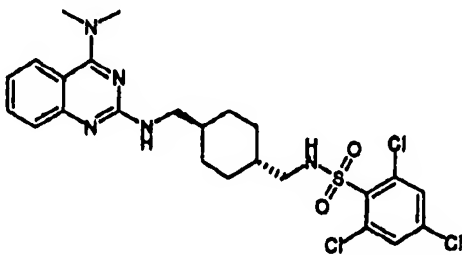
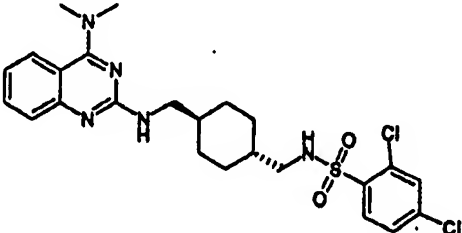


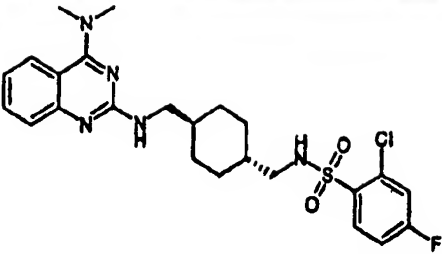
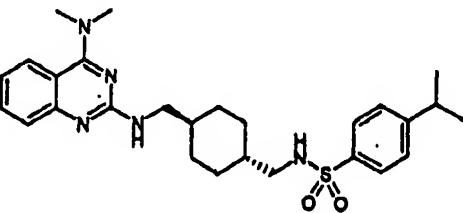
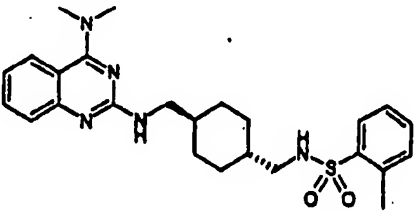
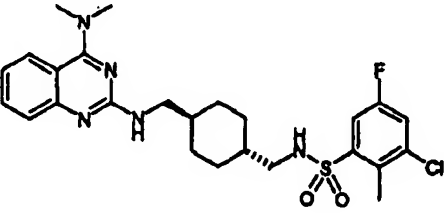
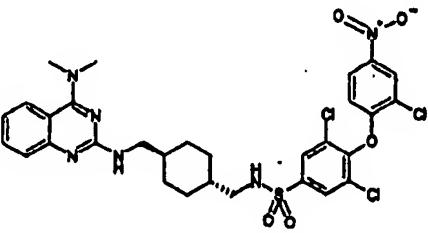
Table 1		
207		556 (M + H)
208		510 (M + H)
209		522 (M + H)
210		502 (M + H)
211		498 (M + H)

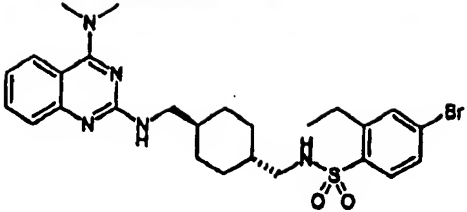
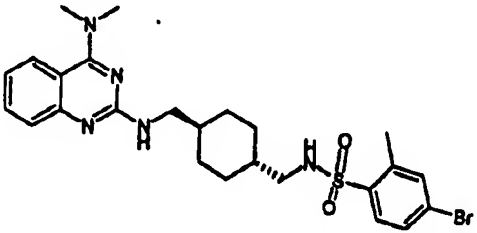
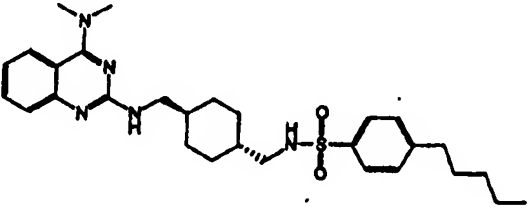
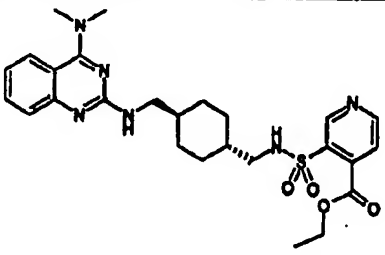
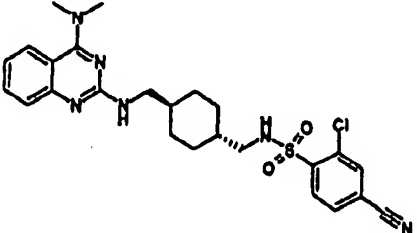
212		502 (M + H)
213		506 (M + H)
214		484 (M + H)
215		568 (M + H)
216		526 (M + H)

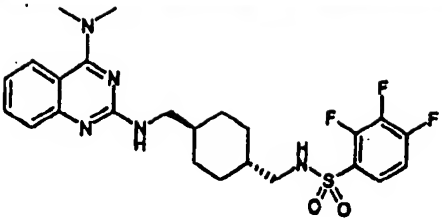
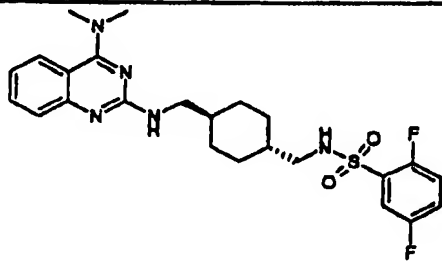
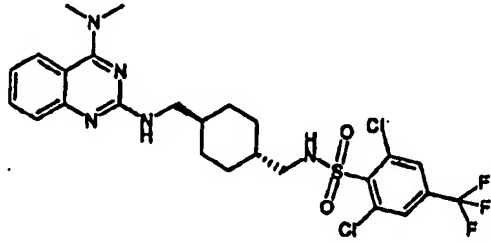
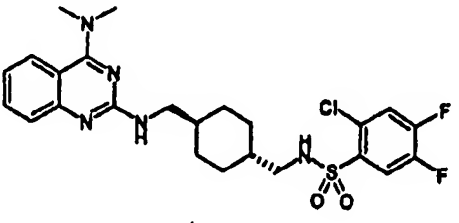
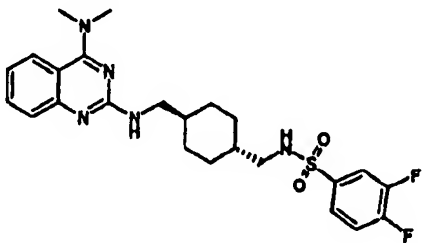
217		524 (M + H)
218		562 (M + H)
219		486 (M + H)
220		524 (M + H)
221		649 (M + H)

222		601 (M + H)
223		490 (M + H)
224		610 (M + H)
225		498 (M + H)
226		522 (M + H)

227		538 (M + H)
228		479 (M + H)
229		546 (M + H)
230		556 (M + H)
231		522 (M + H)

232		506 (M + H)
233		496 (M + H)
234		580 (M + H)
235		520 (M + H)
236		693 (M + H)

237		560 (M + H)
238		546 (M + H)
239		524 (M + H)
240		527 (M + H)
241		513 (M + H)

242		508 (M + H)
243		490 (M + H)
244		590 (M + H)
245		524 (M + H)
246		490 (M + H)



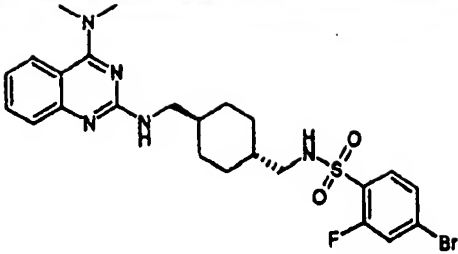
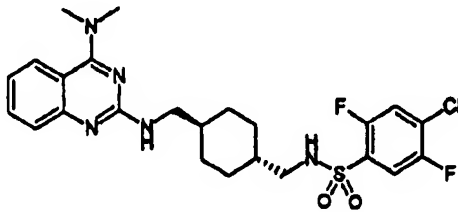
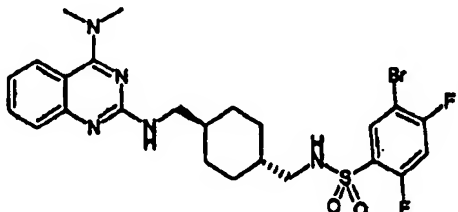
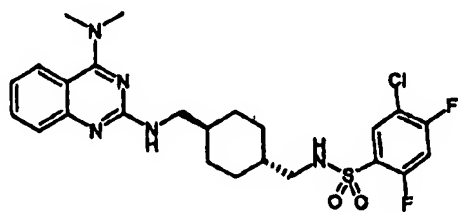
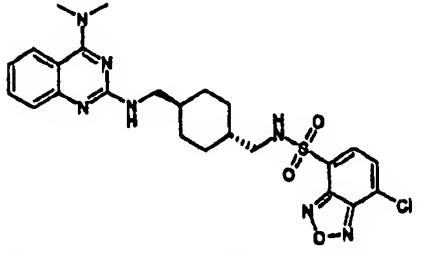
247		550 (M + H)
248		524 (M + H)
249		568 (M + H)
250		524 (M + H)
251		530 (M + H)

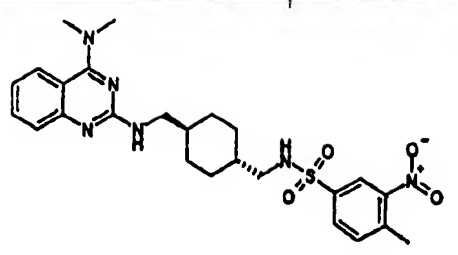
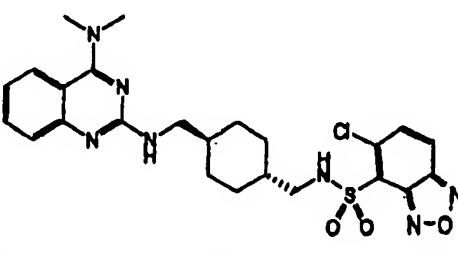
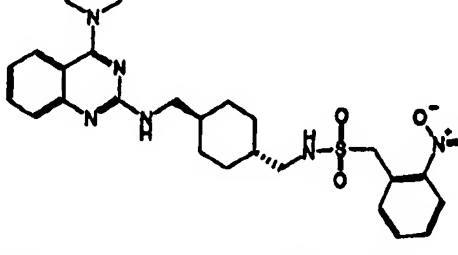
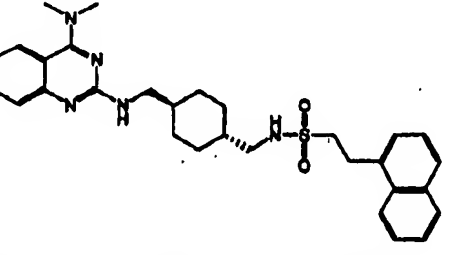
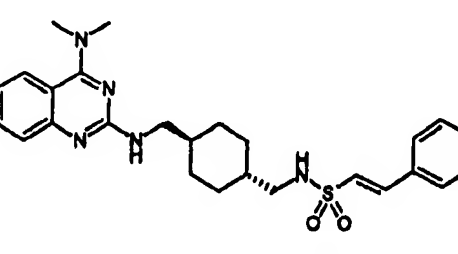
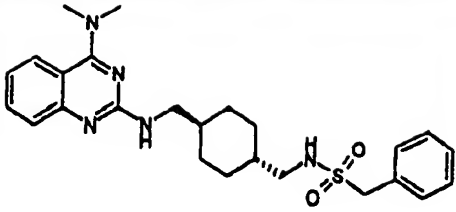
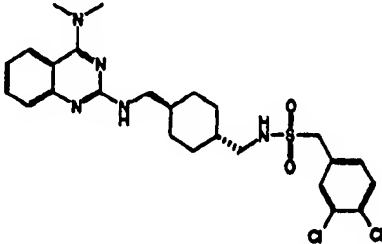
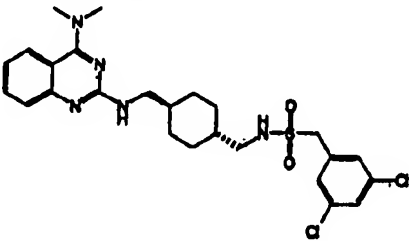
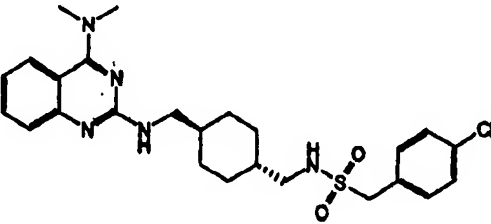
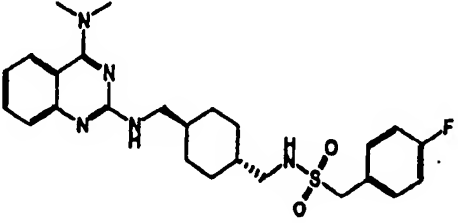
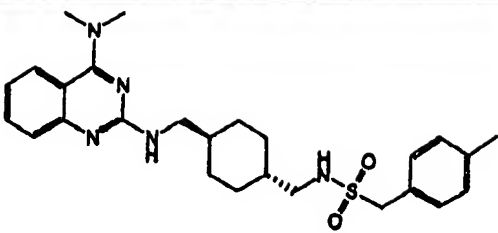
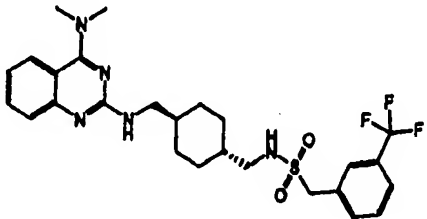
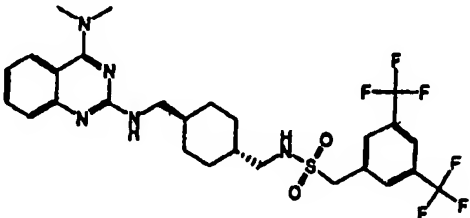
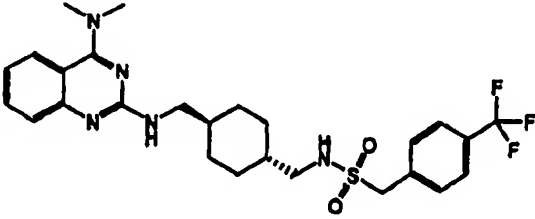
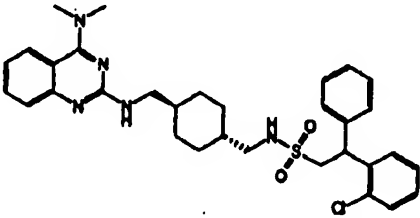
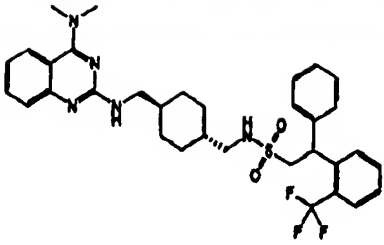
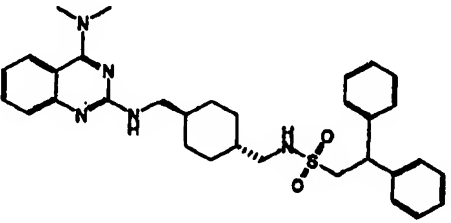
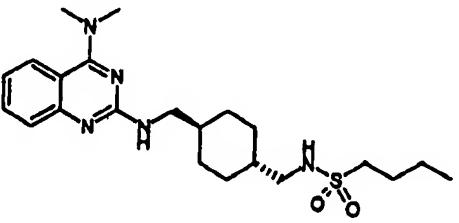
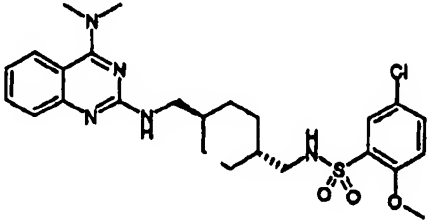
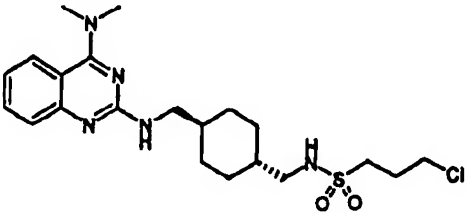
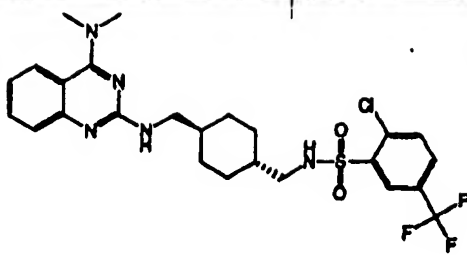
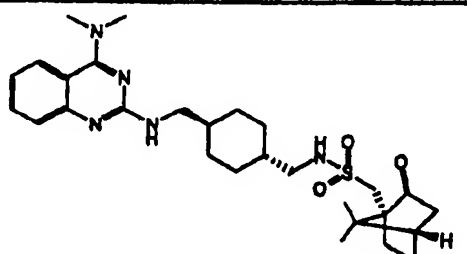
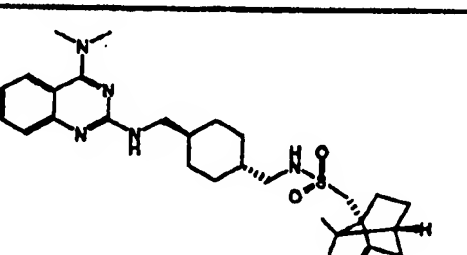
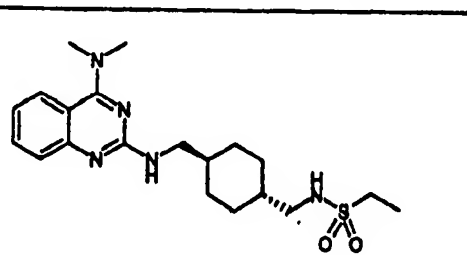
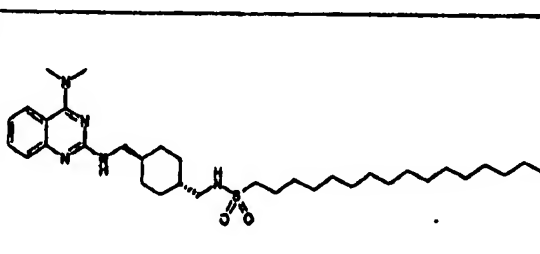
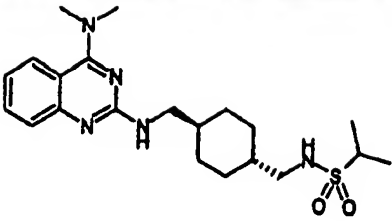
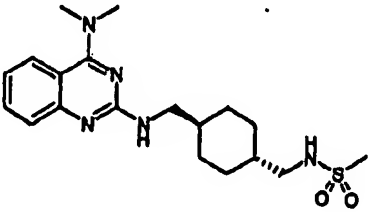
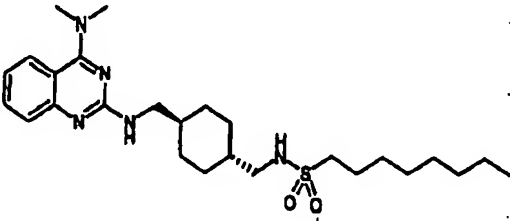
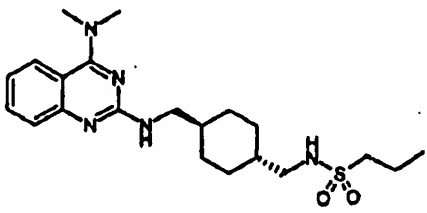
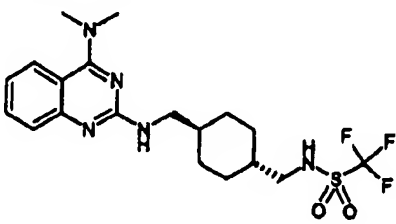
Table 15		
252		513 (M + H)
253		530 (M + H)
254		513 (M + H)
255		532 (M + H)
256		480 (M + H)

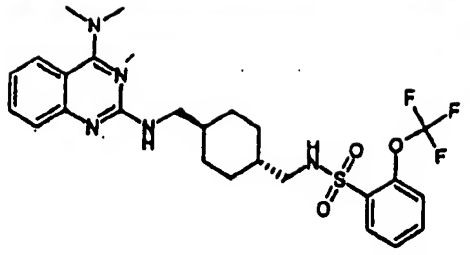
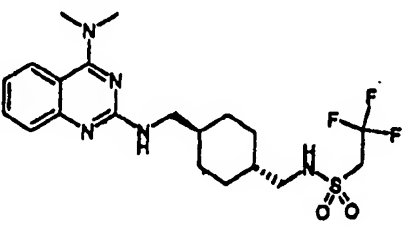
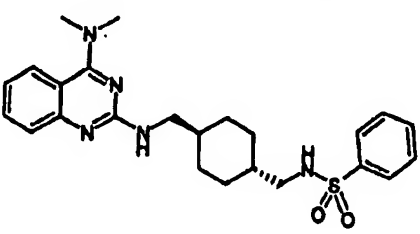
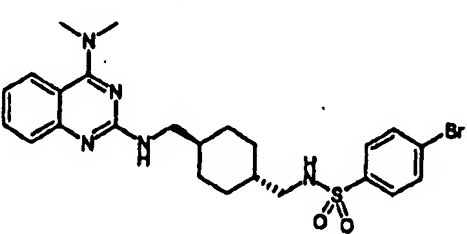
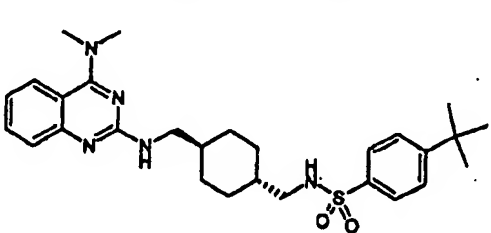
Table 1		
257		468 (M + H)
258		536 (M + H)
259		536 (M + H)
260		502 (M + H)
261		486 (M + H)

262		482 (M + H)
263		536 (M + H)
264		604 (M + H)
265		536 (M + H)
266		592 (M + H)

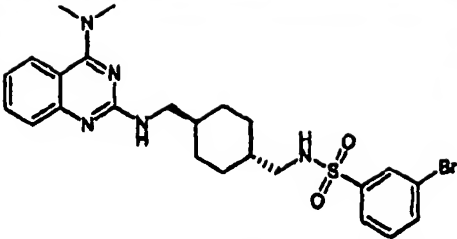
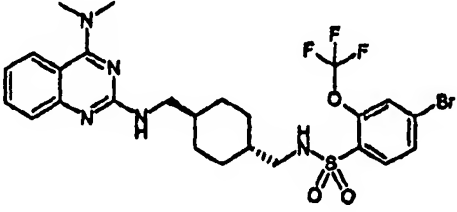
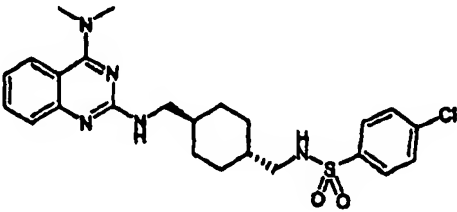
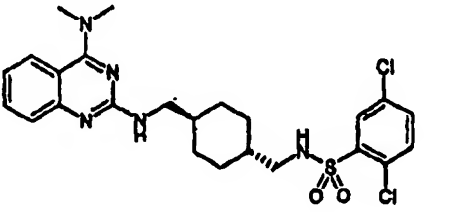
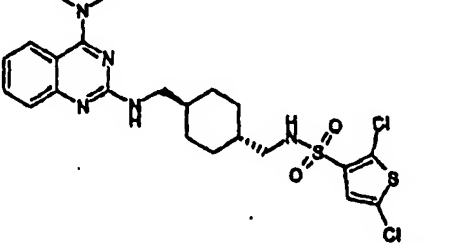
267		626 (M + H)
268		558 (M + H)
269		434 (M + H)
270		518 (M + H)
271		454 (M + H)

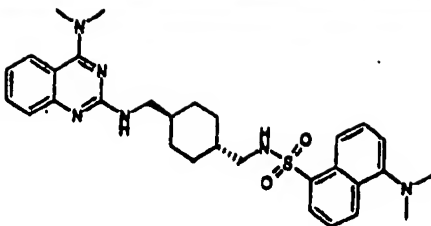
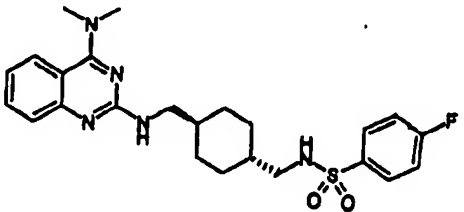
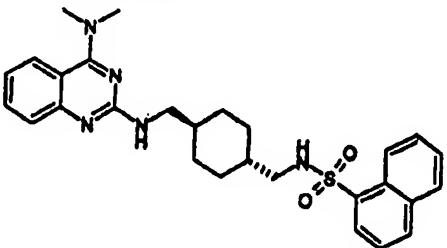
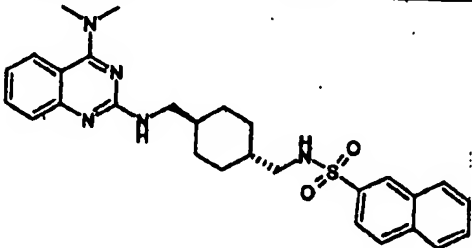
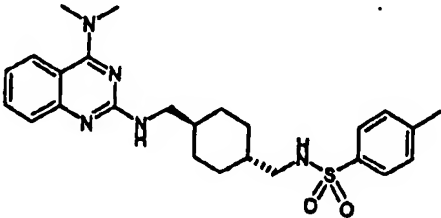
272		556 (M + H)
273		528 (M + H)
274		528 (M + H)
275		406 (M + H)
276		602 (M + H)

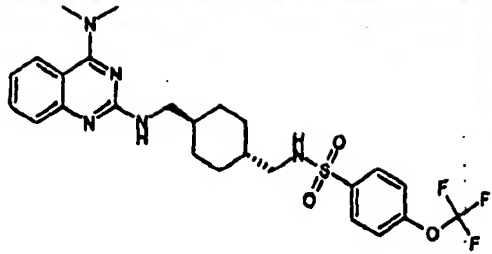
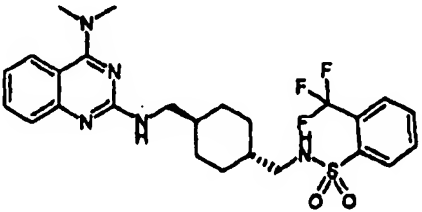
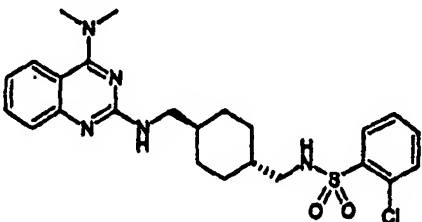
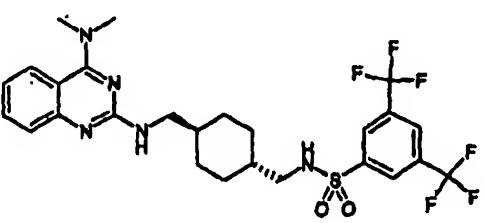
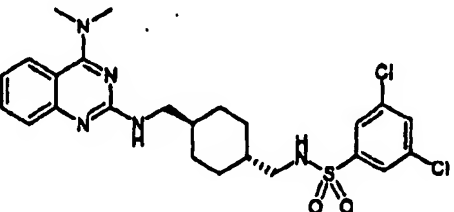
277		420 (M + H)
278		392 (M + H)
279		490 (M + H)
280		420 (M + H)
281		446 (M + H)

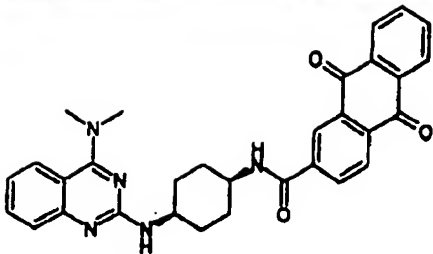
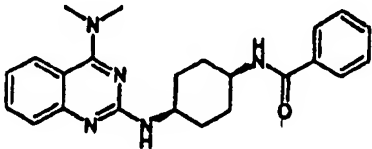
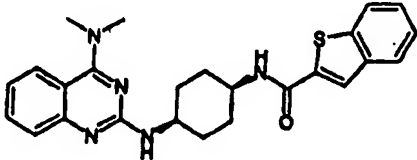
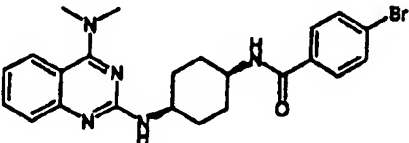
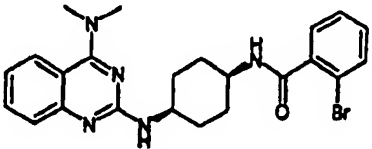
282		538 (M + H)
283		460 (M + H)
284		454 (M + H)
285		532 (M + H)
286		510 (M + H)

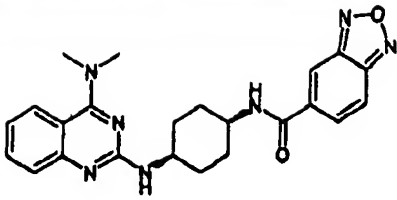
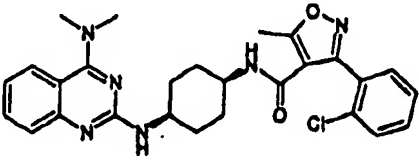
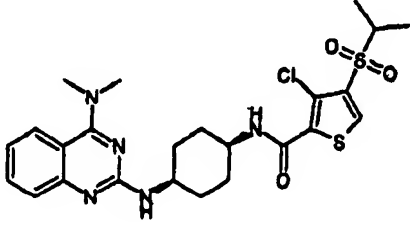
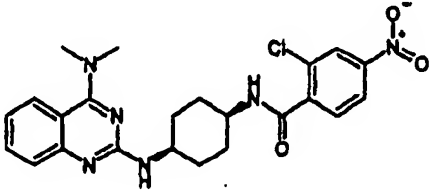
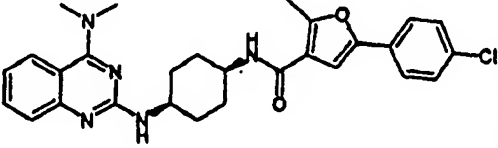


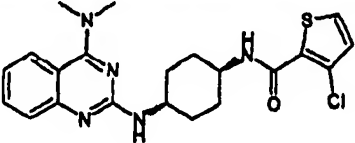
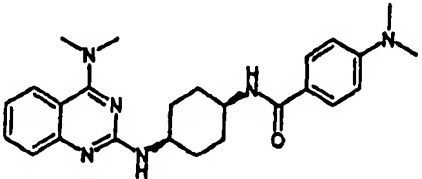
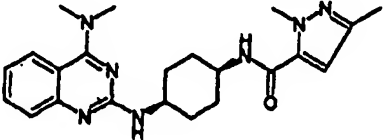
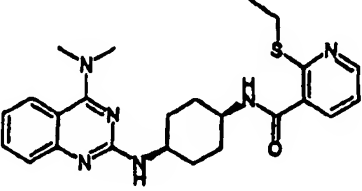
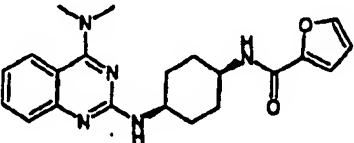
实施例号	结构	APCI-MS
287		532 (M + H)
288		616 (M + H)
289		488 (M + H)
290		522 (M + H)
291		528 (M + H)

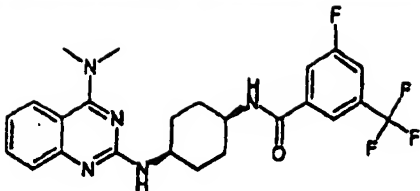
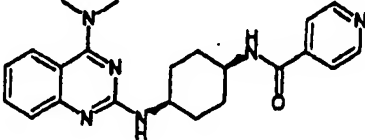
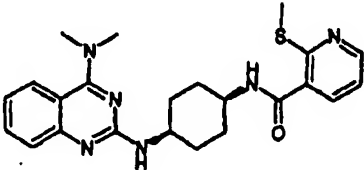
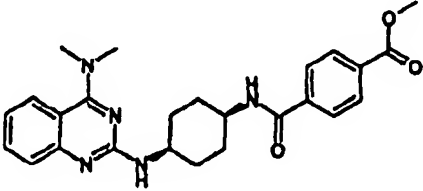
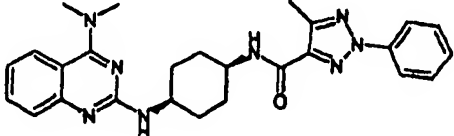
292		547 (M + H)
293		472 (M + H)
294		504 (M + H)
295		504 (M + H)
296		468 (M + H)

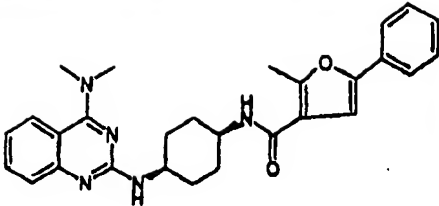
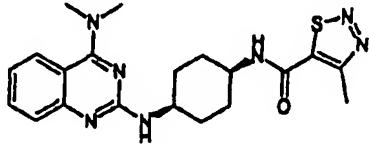
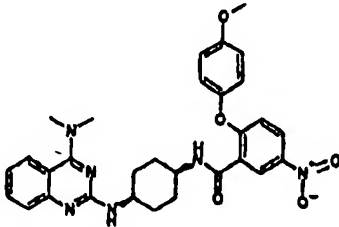
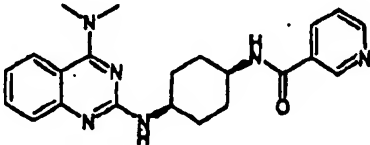
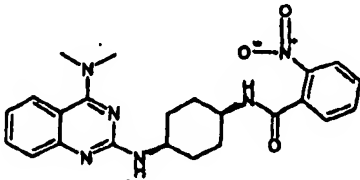
297		538 (M + H)
298		522 (M + H)
299		488 (M + H)
300		590 (M + H)
301		522 (M + H)

302		520 (M + H)
303		390 (M + H)
304		446 (M + H)
305		468 (M + H)
306		468 (M + H)

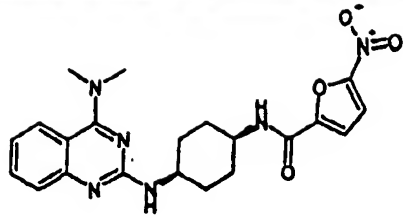
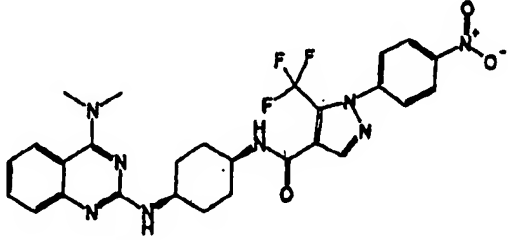
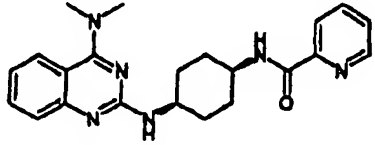
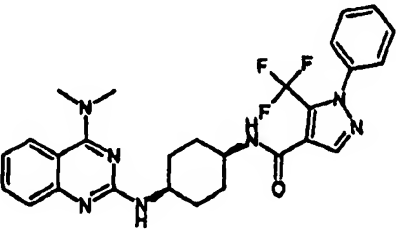
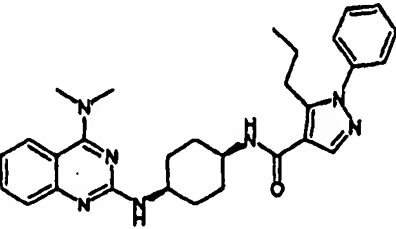
307		432 (M + H)
308		505 (M + H)
309		536 (M + H)
310		469 (M + H)
311		504 (M + H)

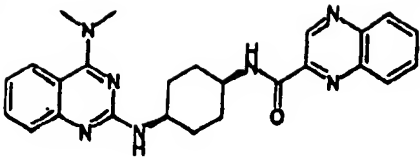
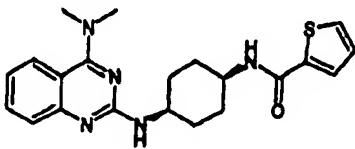
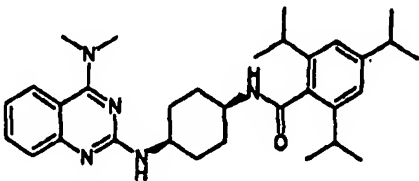
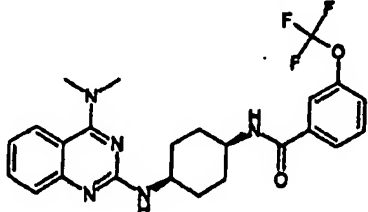
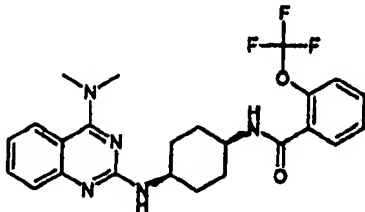
312		430 (M + H)
313		433 (M + H)
314		408 (M + H)
315		451 (M + H)
316		380 (M + H)

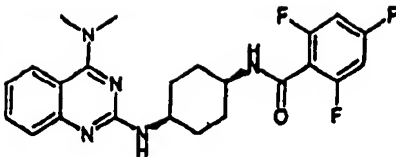
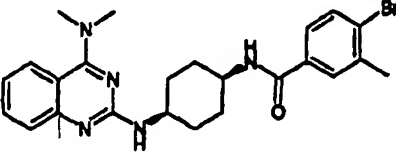
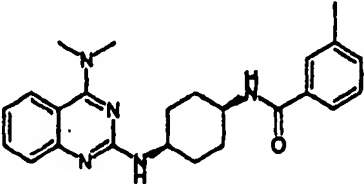
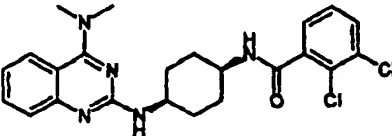
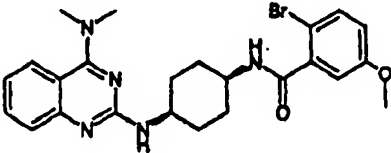
317		476 (M + H)
318		391 (M + H)
319		437 (M + H)
320		448 (M + H)
321		471 (M + H)

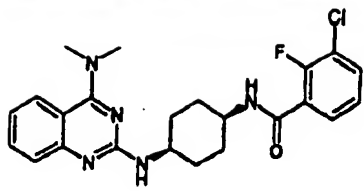
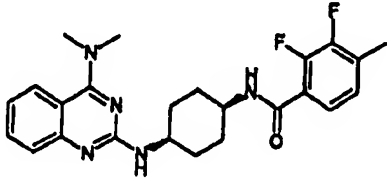
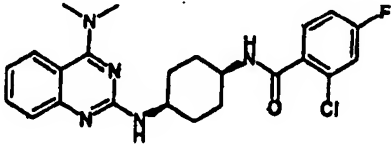
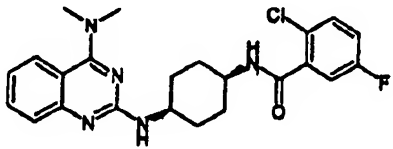
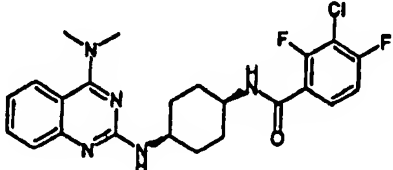
322		470 (M + H)
323		412 (M + H)
324		557 (M + H)
325		391 (M + H)
326		435 (M + H)

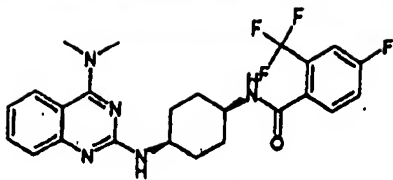
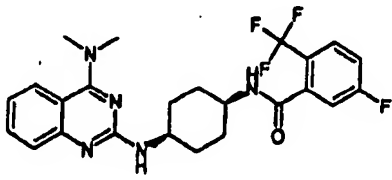
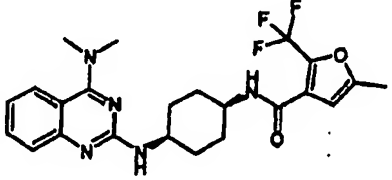
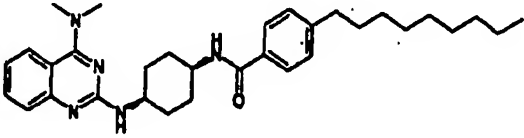
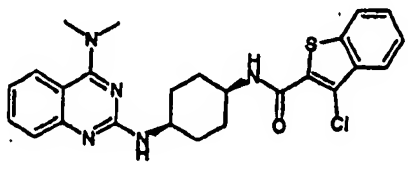


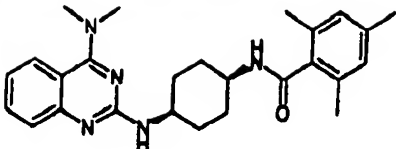
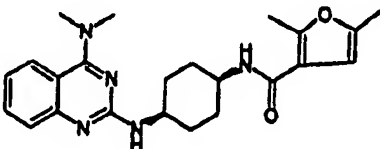
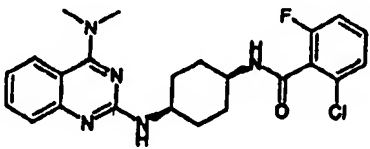
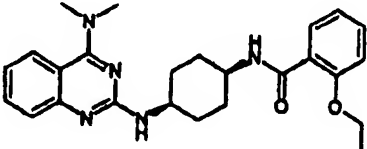
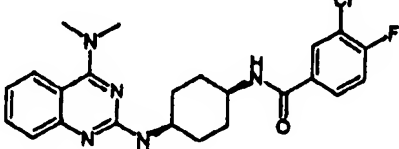
327		425 (M + H)
328		569 (M + H)
329		391 (M + H)
330		524 (M + H)
331		498 (M + H)

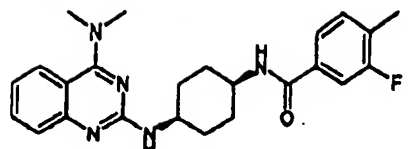
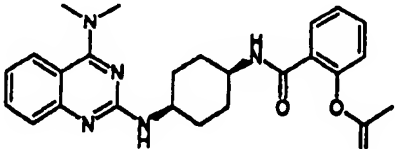
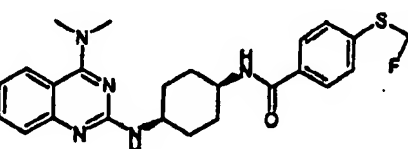
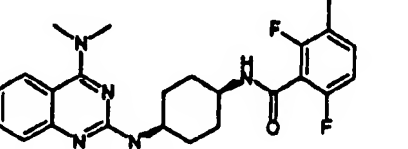
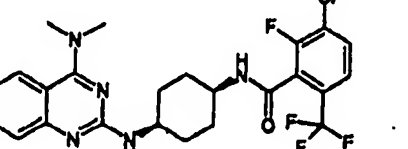
332		442 (M + H)
333		396 (M + H)
334		516 (M + H)
335		474 (M + H)
336		474 (M + H)

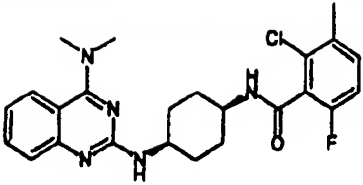
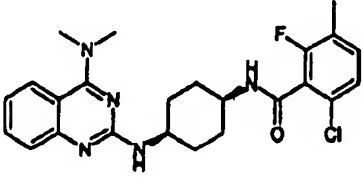
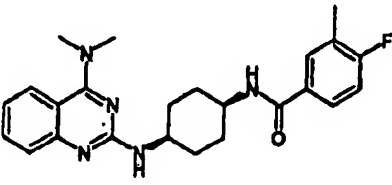
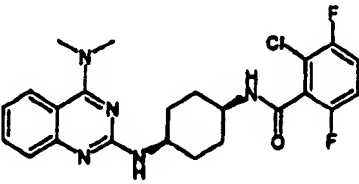
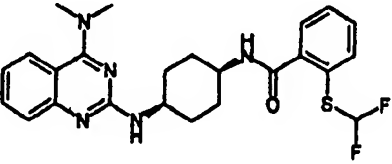
337		444 (M + H)
338		482 (M + H)
339		516 (M + H)
340		458 (M + H)
341		498 (M + H)

342		442 (M + H)
343		440 (M + H)
344		442 (M + H)
345		442 (M + H)
346		460 (M + H)

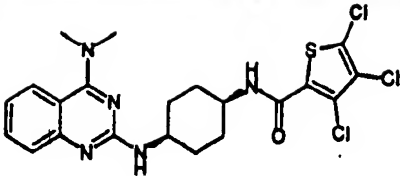
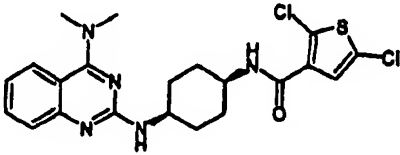
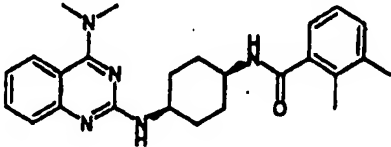
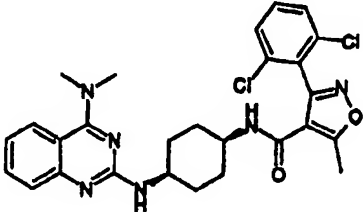
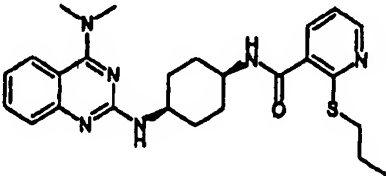
347		476 (M + H)
348		476 (M + H)
349		462 (M + H)
350		516 (M + H)
351		480 (M + H)

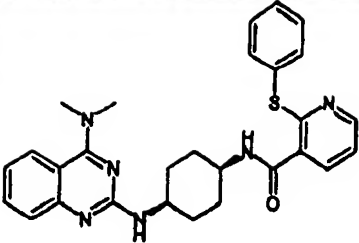
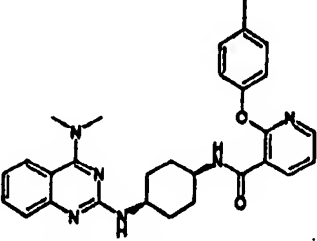
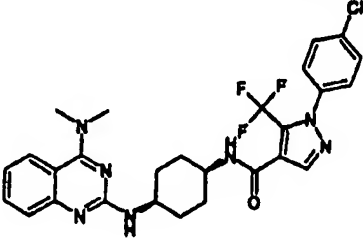
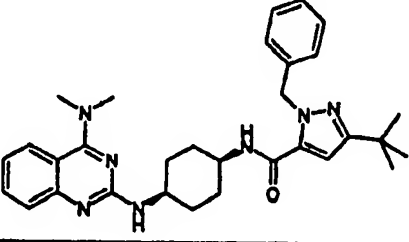
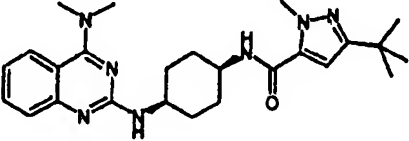
352		432 (M + H)
353		408 (M + H)
354		442 (M + H)
355		434 (M + H)
356		442 (M + H)

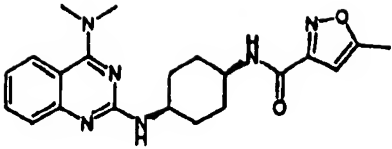
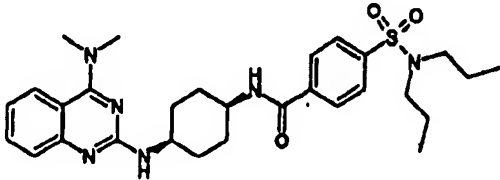
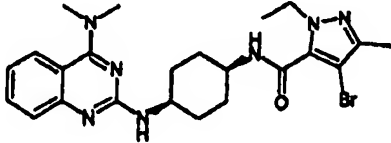
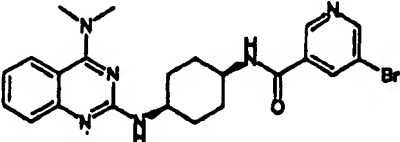
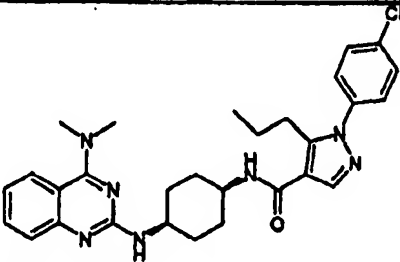
357		422 (M + H)
358		406 (M + H)
359		490 (M + H)
360		440 (M + H)
361		510 (M + H)

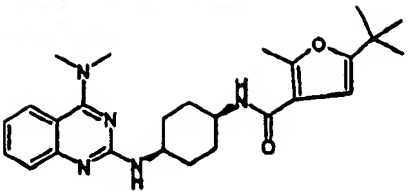
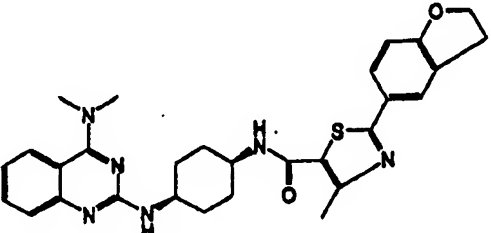
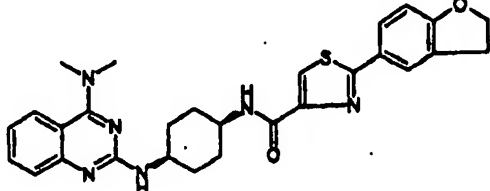
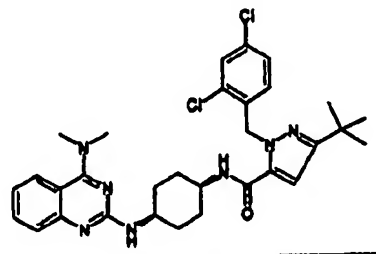
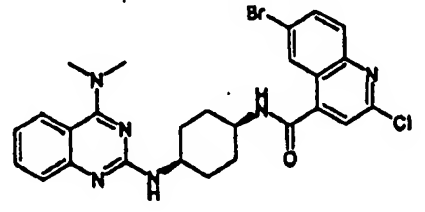
362		456 (M + H)
363		456 (M + H)
364		422 (M + H)
365		460 (M + H)
366		472 (M + H)

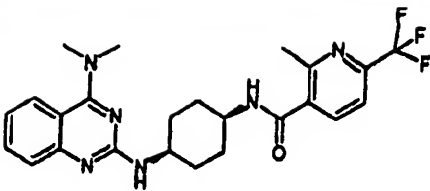
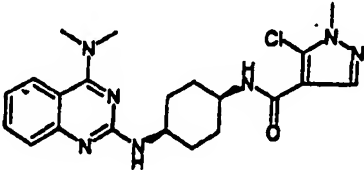
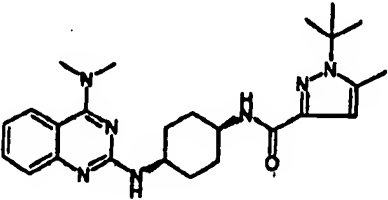
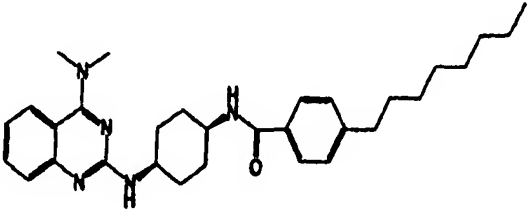
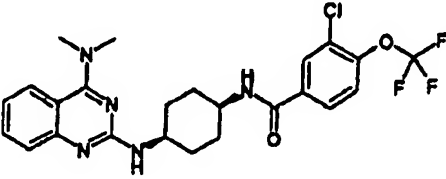


367		498 (M + H)
368		464 (M + H)
369		418 (M + H)
370		539 (M + H)
371		465 (M + H)

372		499 (M + H)
373		497 (M + H)
374		558 (M + H)
375		526 (M + H)
376		450 (M + H)

377		395 (M + H)
378		553 (M + H)
379		500 (M + H)
380		469 (M + H)
381		532 (M + H)

382		450 (M + H)
383		529 (M + H)
384		515 (M + H)
385		594 (M + H)
386		553 (M + H)

387		473 (M + H)
388		428 (M + H)
389		450 (M + H)
390		502 (M + H)
391		508 (M + H)

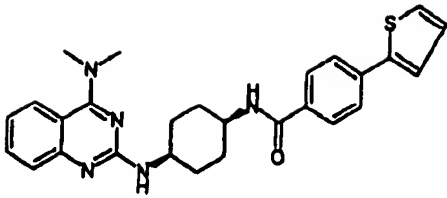
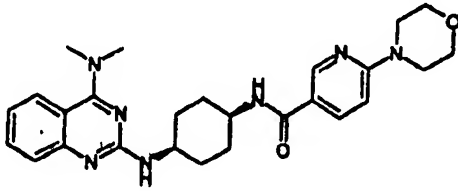
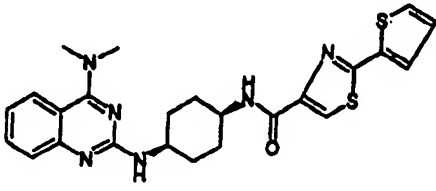
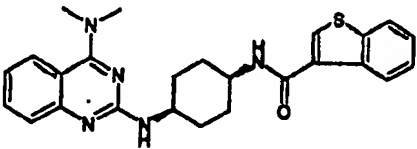
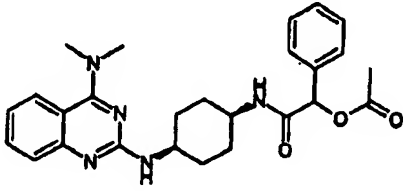
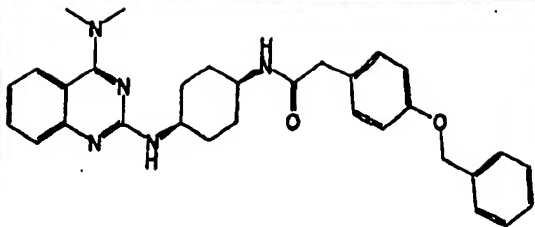
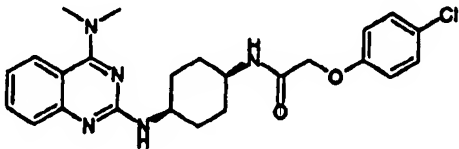
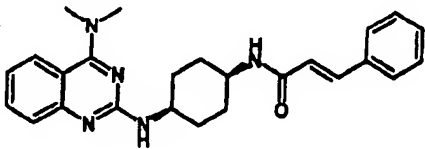
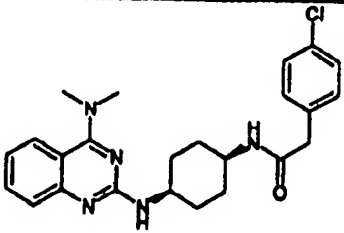
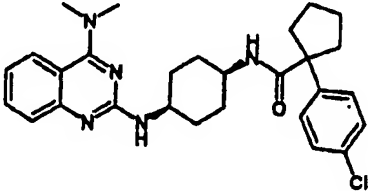
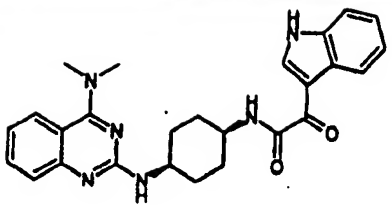
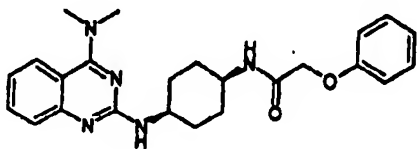
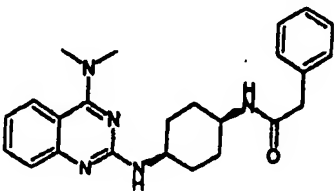
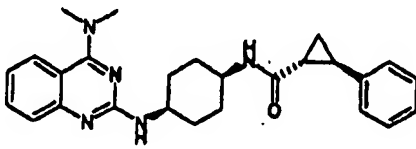
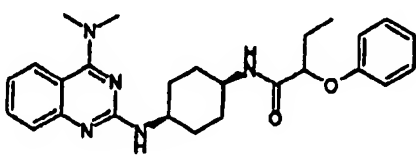
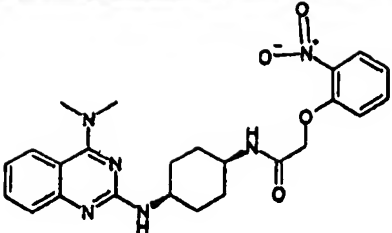
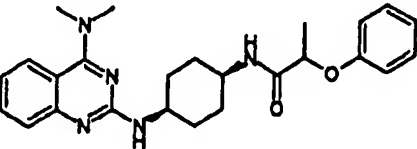
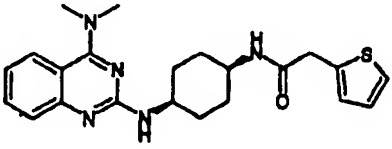
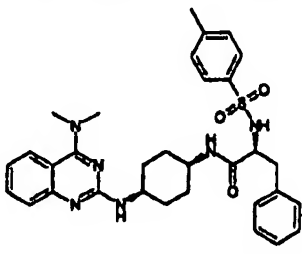
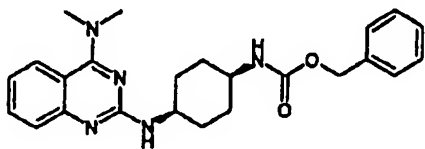
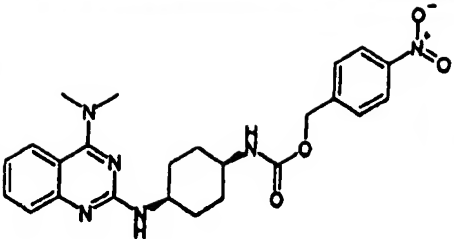
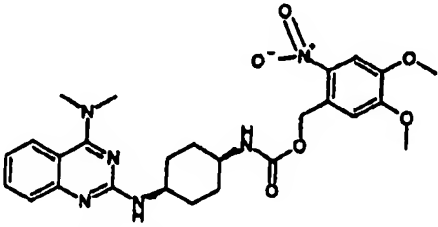
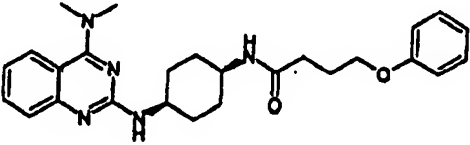
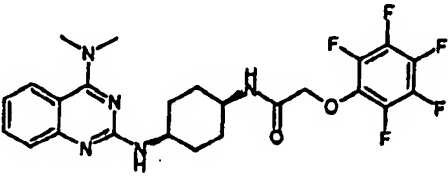
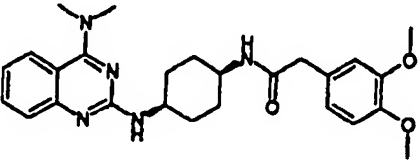
392		472 (M + H)
393		476 (M + H)
394		479 (M + H)
395		446 (M + H)
396		462 (M + H)

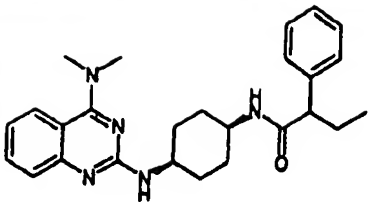
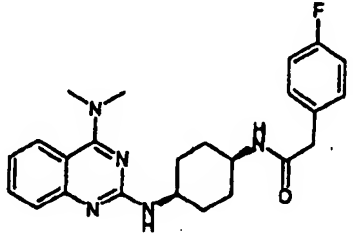
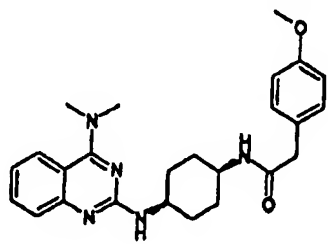
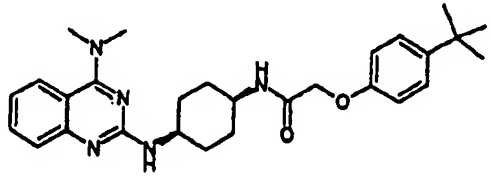
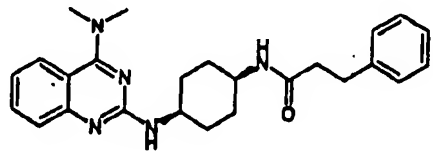
Table 1		
397		510 (M + H)
398		454 (M + H)
399		416 (M + H)
400		438 (M + H)
401		492 (M + H)

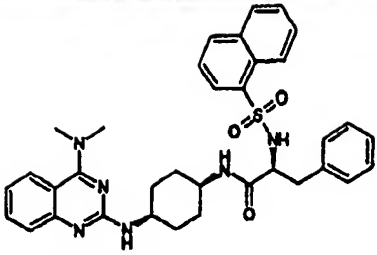
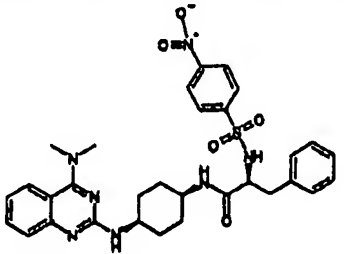
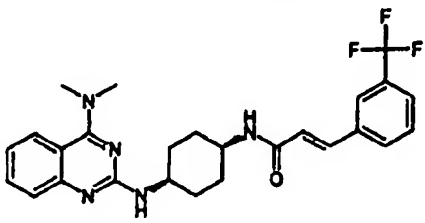
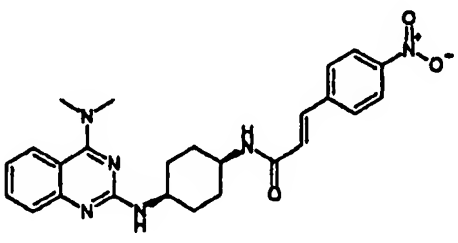
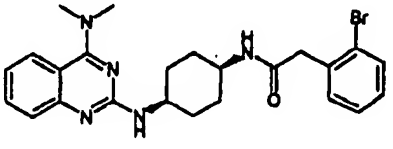
402		457 (M + H)
403		420 (M + H)
404		404 (M + H)
405		430 (M + H)
406		448 (M + H)

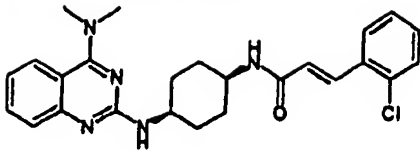
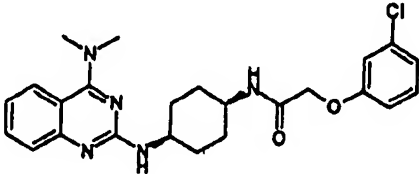
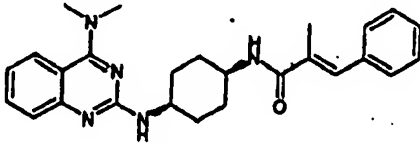
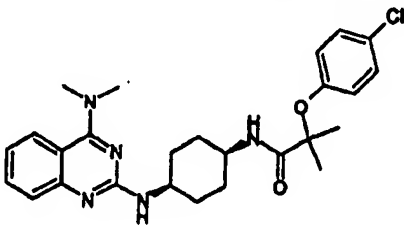
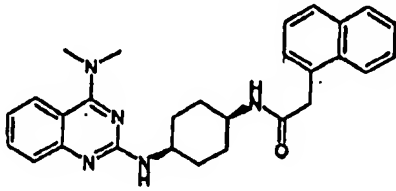


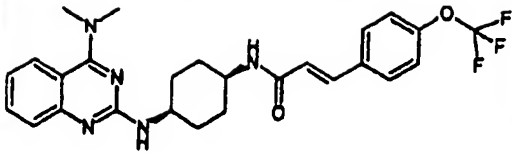
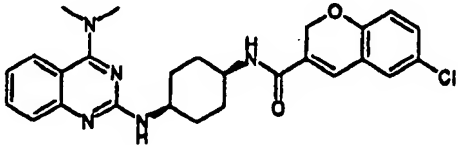
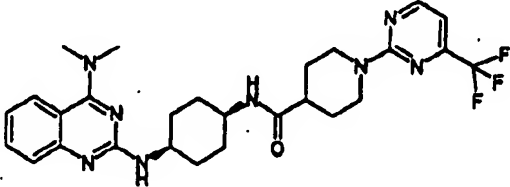
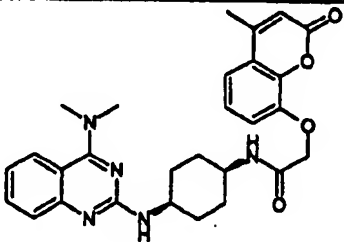
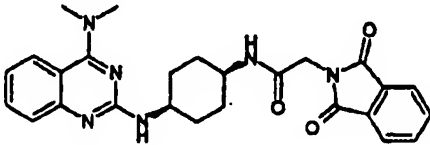
407		465 (M + H)
408		434 (M + H)
409		410 (M + H)
410		587 (M + H)
411		420 (M + H)

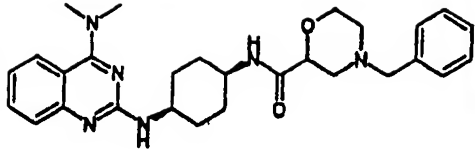
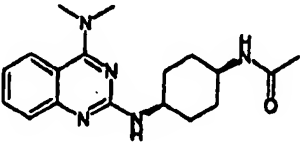
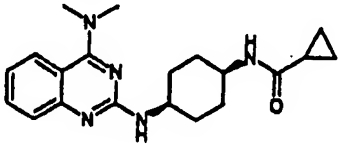
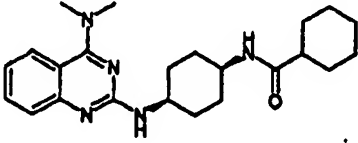
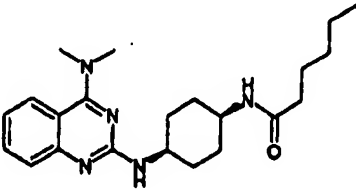
412		465 (M + H)
413		525 (M + H)
414		448 (M + H)
415		510 (M + H)
416		464 (M + H)

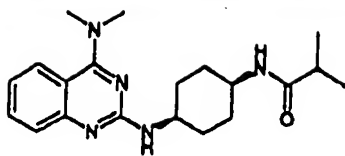
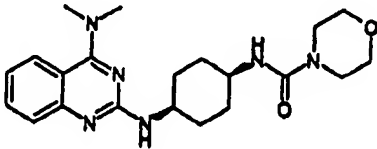
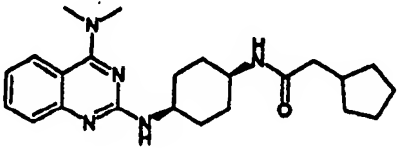
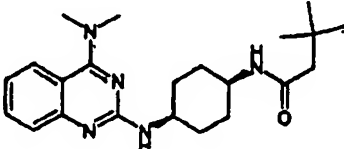
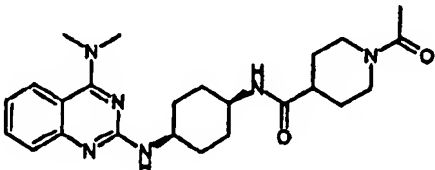
PG-MS		
417		432 (M + H)
418		422 (M + H)
419		434 (M + H)
420		476 (M + H)
421		418 (M + H)

422		623 (M + H)
423		618 (M + H)
424		484 (M + H)
425		461 (M + H)
426		482 (M + H)

427		450 (M + H)
428		454 (M + H)
429		430 (M + H)
430		482 (M + H)
431		454 (M + H)

432		500 (M + H)
433		478 (M + H)
434		543 (M + H)
435		502 (M + H)
436		473 (M + H)

437		489 (M + H)
438		328 (M + H)
439		354 (M + H)
440		396 (M + H)
441		384 (M + H)

Chemical Structures		
442		356 (M + H)
443		399 (M + H)
444		396 (M + H)
445		384 (M + H)
446		439 (M + H)



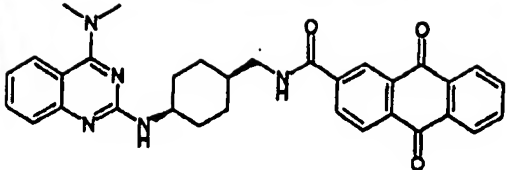
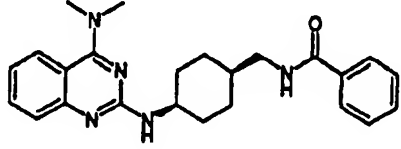
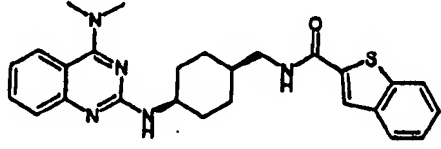
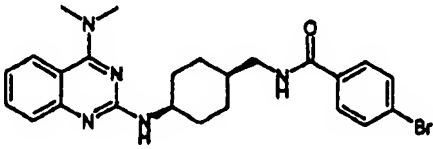
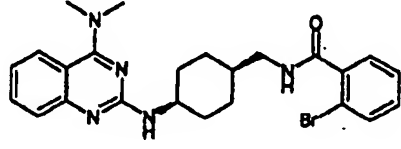
447		534 (M + H)
448		404 (M + H)
449		460 (M + H)
450		482 (M + H)
451		482 (M + H)

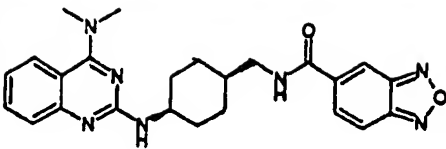
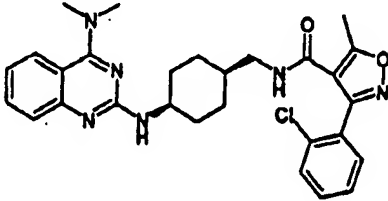
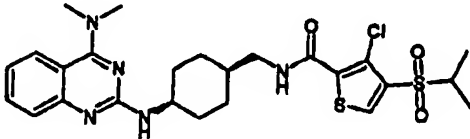
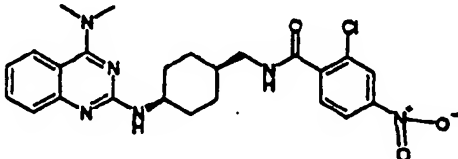
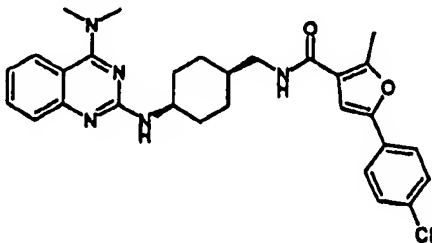
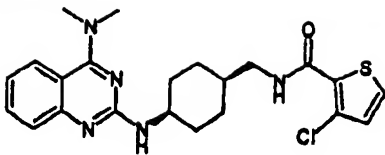
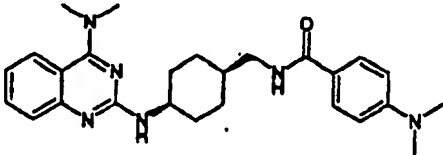
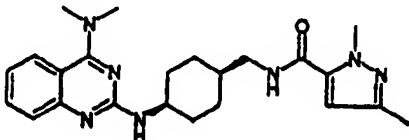
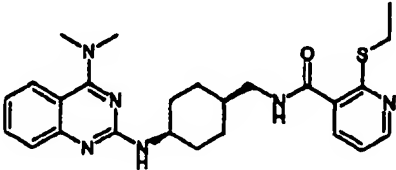
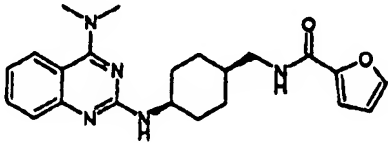
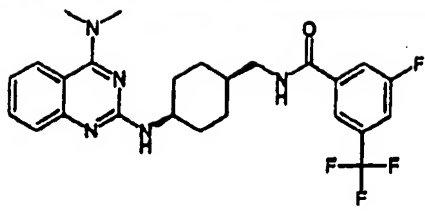
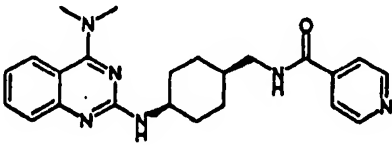
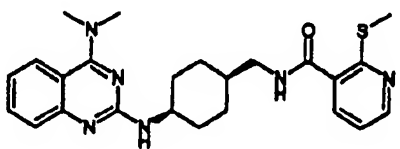
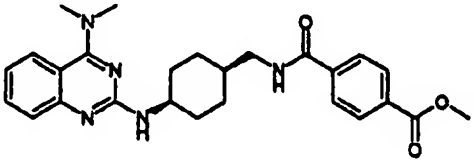
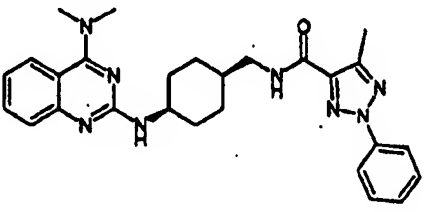
Table 1		
452		446 (M + H)
453		519 (M + H)
454		550 (M + H)
455		483 (M + H)
456		518 (M + H)

Table 1		
457		444 (M + H)
458		447 (M + H)
459		422 (M + H)
460		465 (M + H)
461		394 (M + H)

462		490 (M + H)
463		405 (M + H)
464		451 (M + H)
465		462 (M + H)
466		485 (M + H)

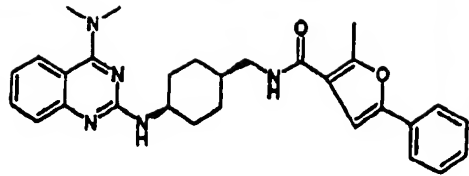
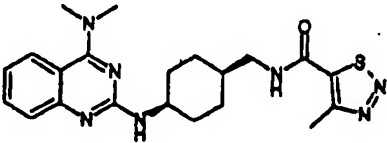
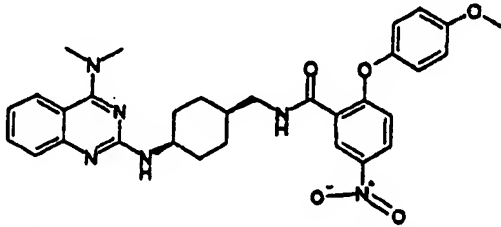
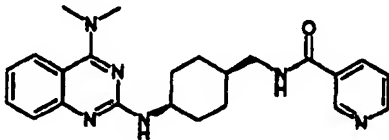
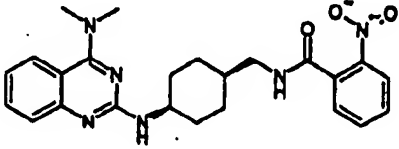
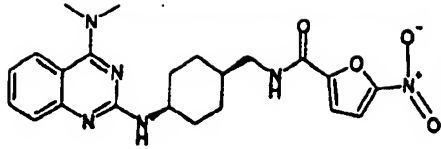
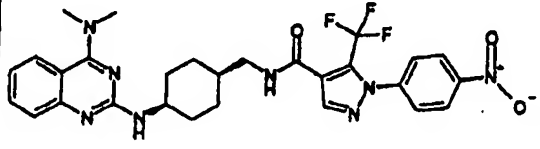
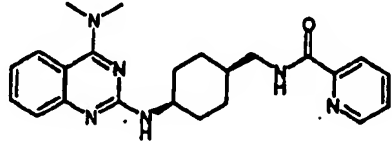
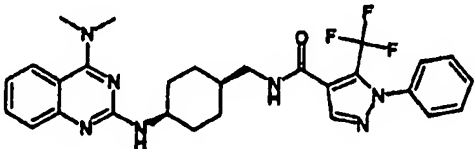
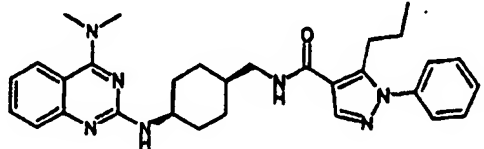
467		484 (M + H)
468		426 (M + H)
469		571 (M + H)
470		405 (M + H)
471		449 (M + H)

Table 1		
472		439 (M + H)
473		583 (M + H)
474		405 (M + H)
475		538 (M + H)
476		512 (M + H)

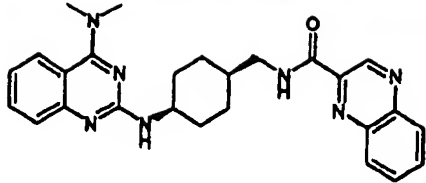
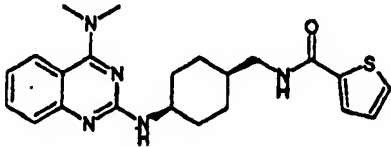
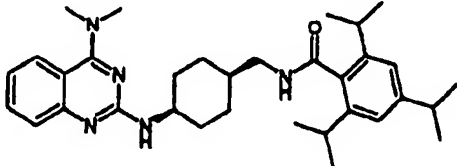
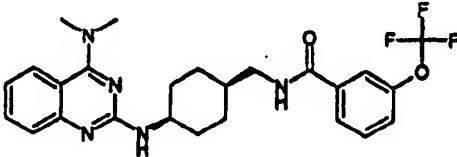
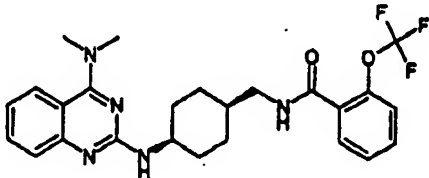
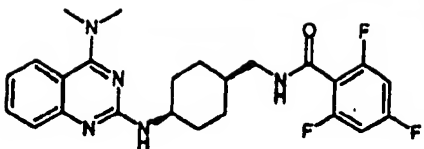
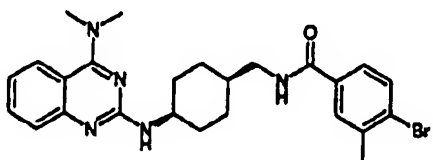
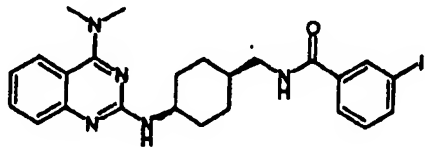
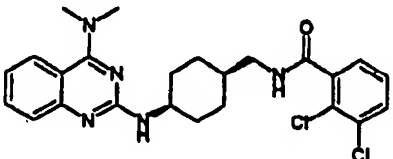
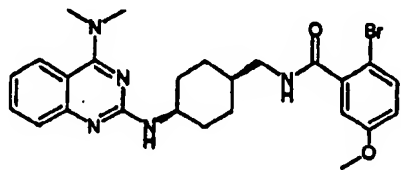
477		456 (M + H)
478		410 (M + H)
479		530 (M + H)
480		488 (M + H)
481		488 (M + H)

Table 1		
482		458 (M + H)
483		496 (M + H)
484		530 (M + H)
485		472 (M + H)
486		512 (M + H)



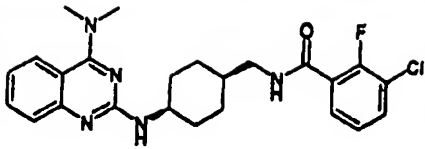
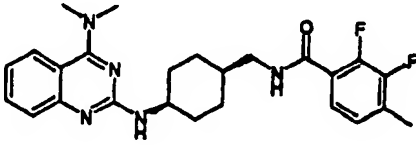
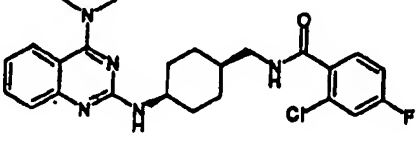
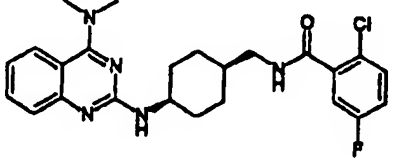
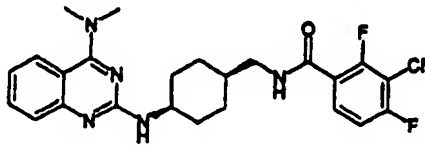
487		456 (M + H)
488		454 (M + H)
489		456 (M + H)
490		456 (M + H)
491		474 (M + H)

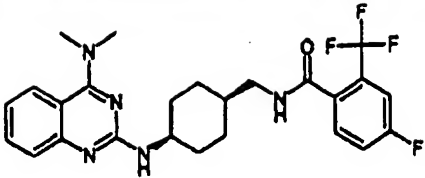
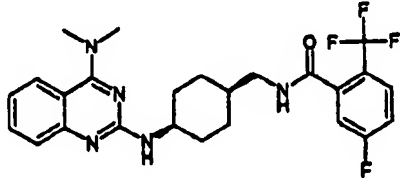
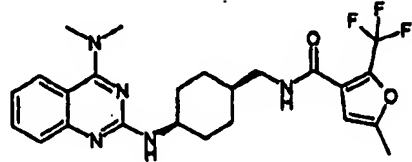
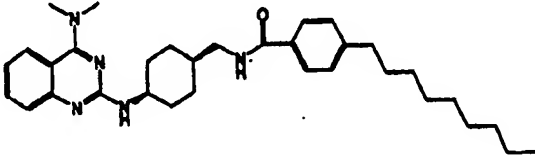
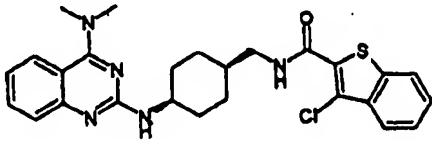
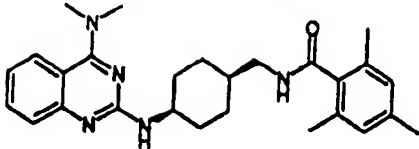
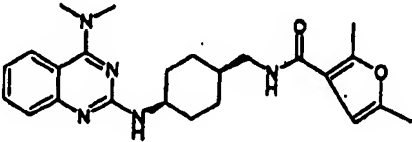
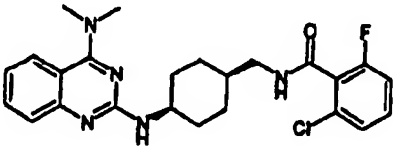
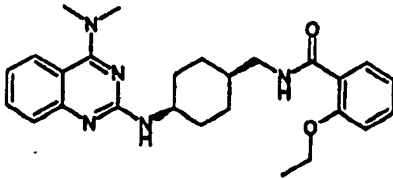
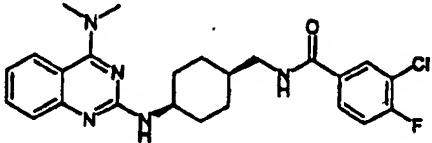
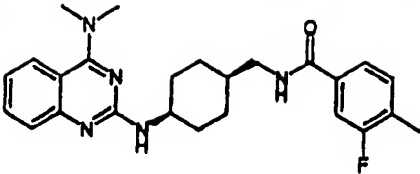
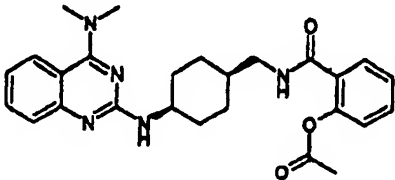
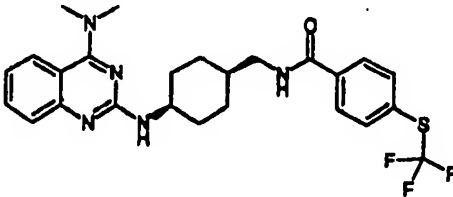
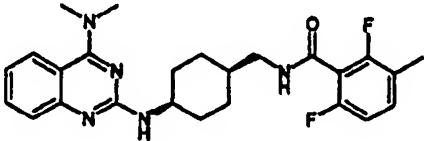
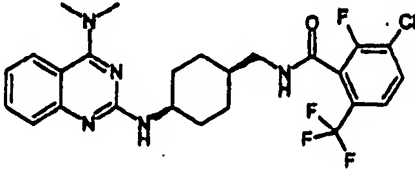
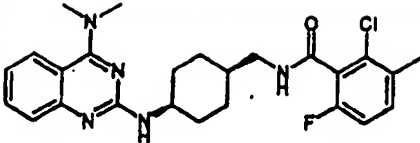
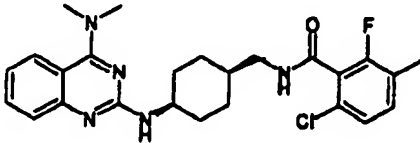
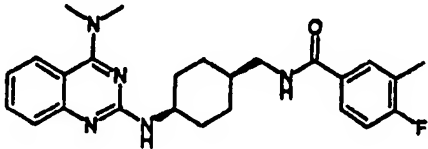
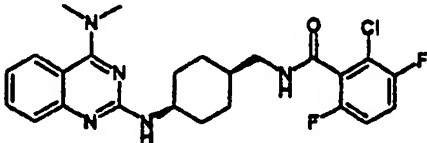
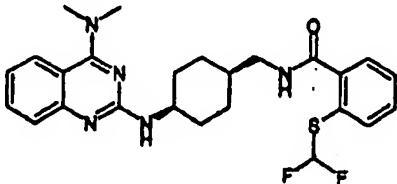
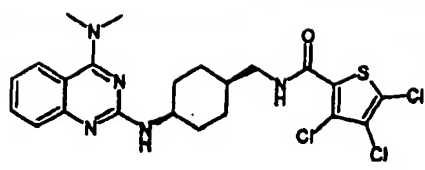
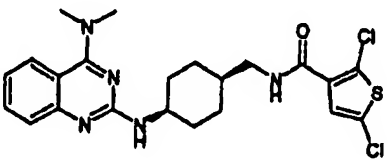
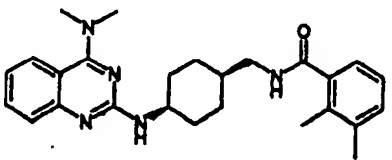
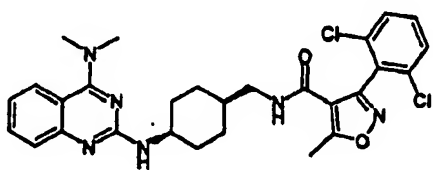
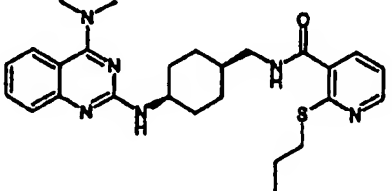
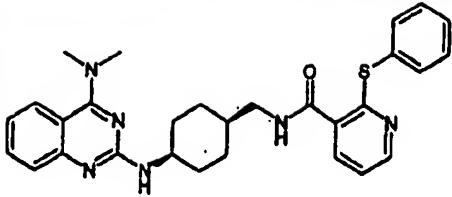
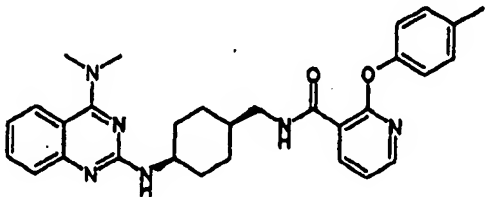
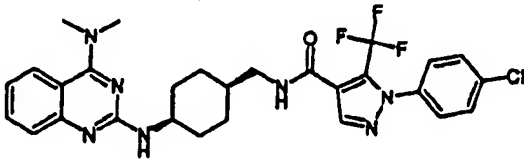
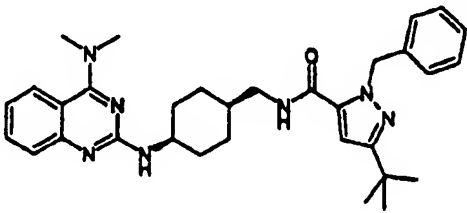
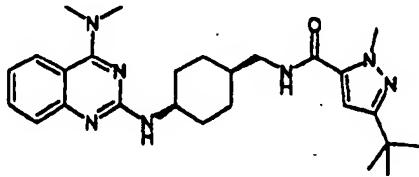
Table 1		
492		490 (M + H)
493		490 (M + H)
494		476 (M + H)
495		530 (M + H)
496		494 (M + H)

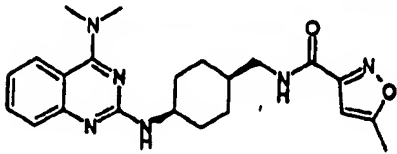
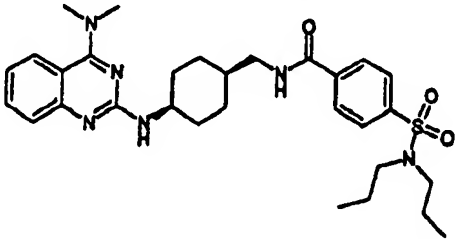
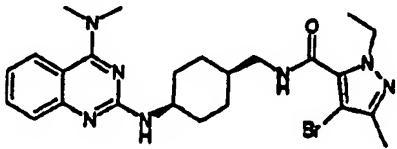
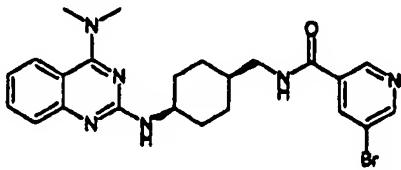
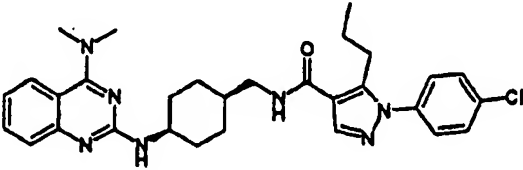
Table 1		
497		446 (M + H)
498		422 (M + H)
499		456 (M + H)
500		448 (M + H)
501		456 (M + H)

502		436 (M + H)
503		420 (M + H)
504		504 (M + H)
505		454 (M + H)
506		524 (M + H)

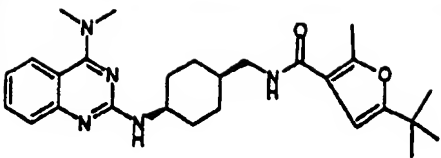
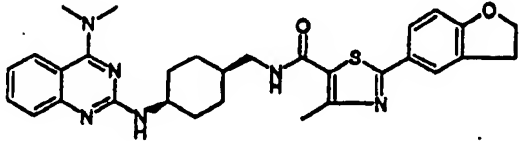
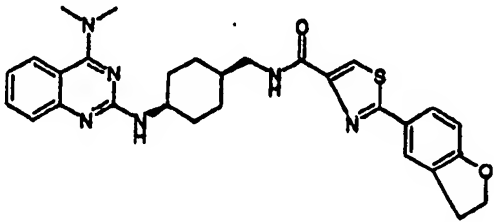
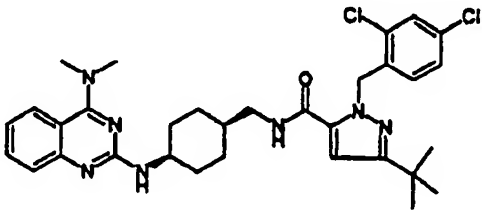
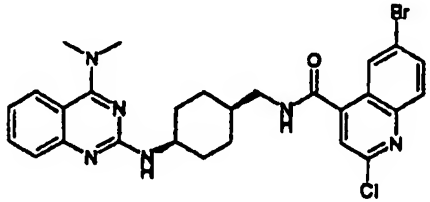
507		470 (M + H)
508		470 (M + H)
509		436 (M + H)
510		474 (M + H)
511		486 (M + H)

512		512 (M + H)
513		478 (M + H)
514		432 (M + H)
515		553 (M + H)
516		479 (M + H)

517		513 (M + H)
518		511 (M + H)
519		572 (M + H)
520		540 (M + H)
521		464 (M + H)

522		409 (M + H)
523		567 (M + H)
524		514 (M + H)
525		483 (M + H)
526		546 (M + H)



PGMS		
527		464 (M + H)
528		543 (M + H)
529		529 (M + H)
530		608 (M + H)
531		567 (M + H)

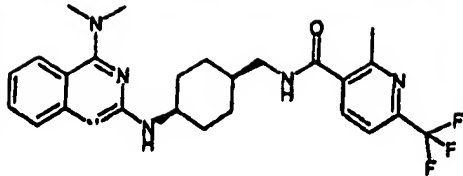
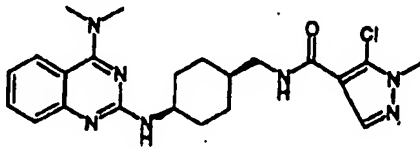
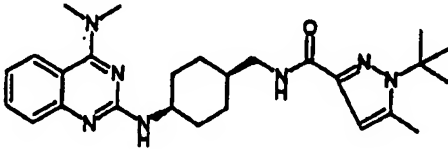
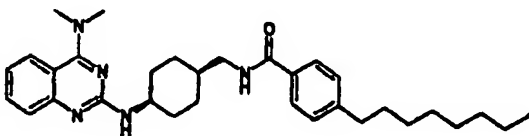
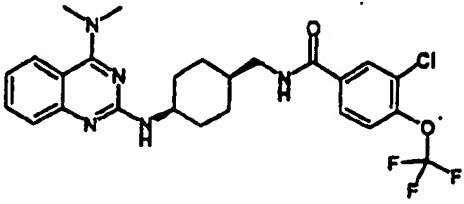
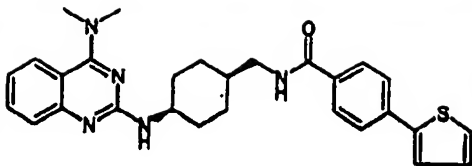
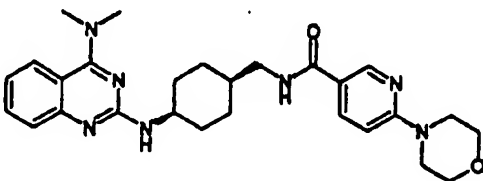
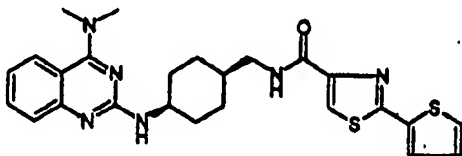
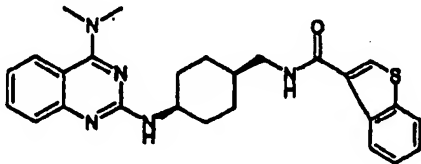
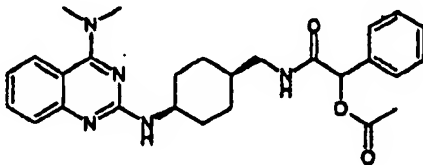
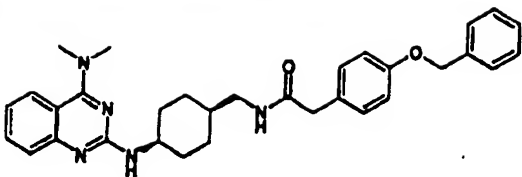
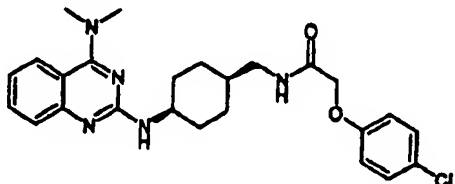
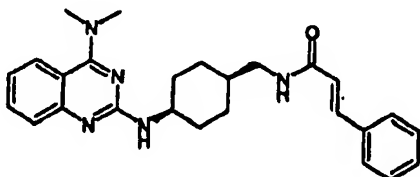
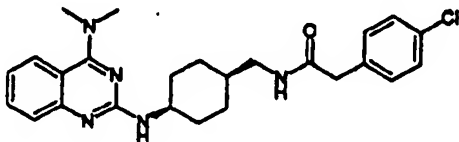
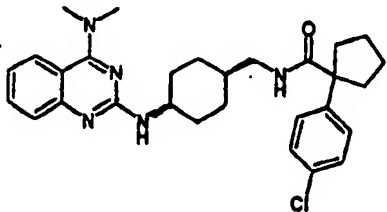
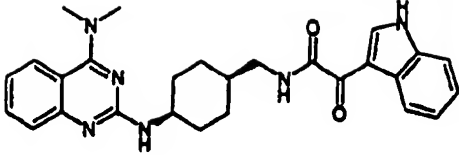
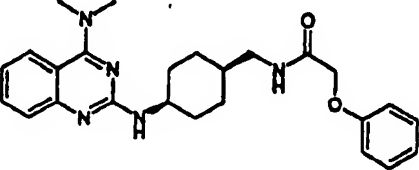
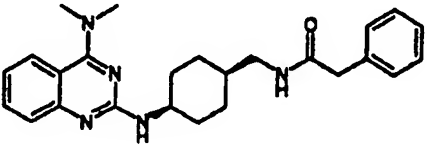
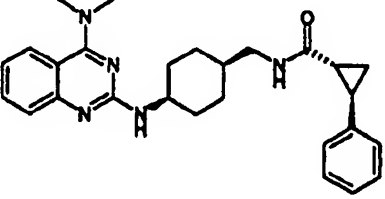
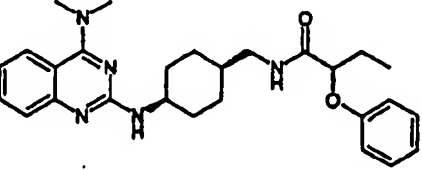
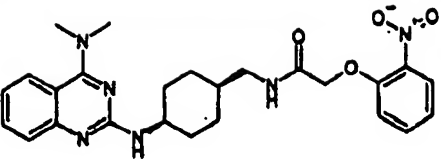
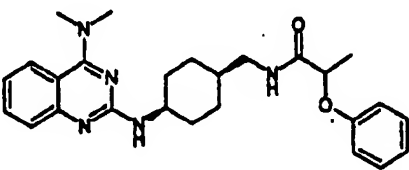
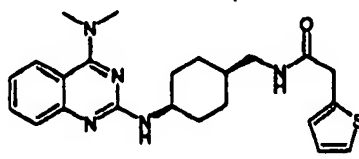
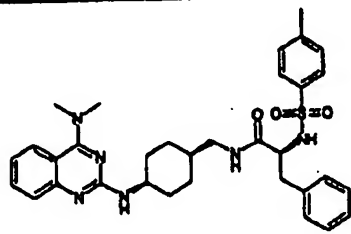
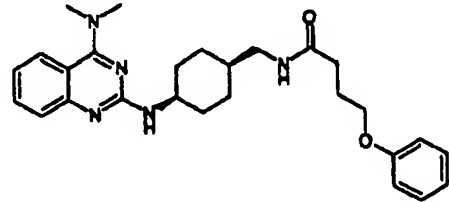
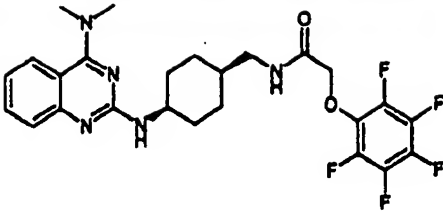
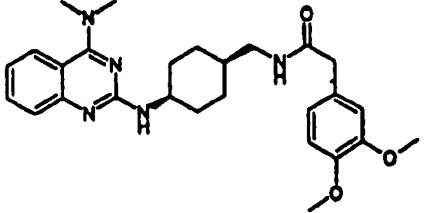
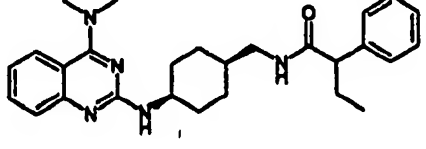
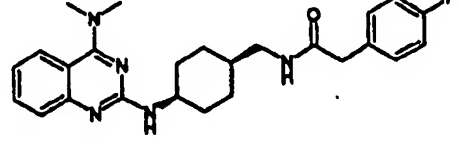
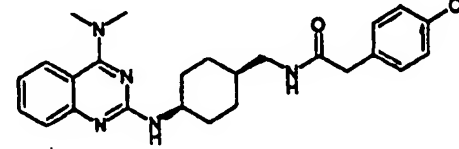
532		487 (M + H)
533		442 (M + H)
534		464 (M + H)
535		516 (M + H)
536		522 (M + H)

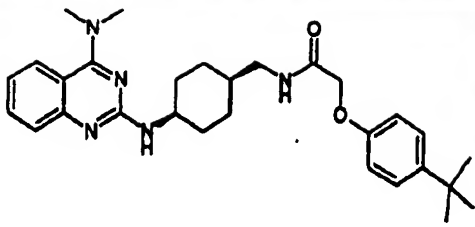
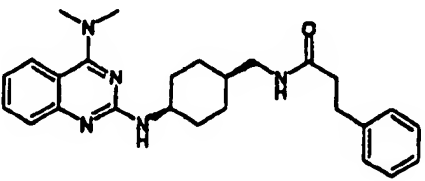
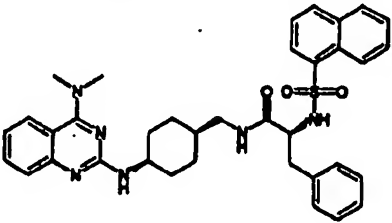
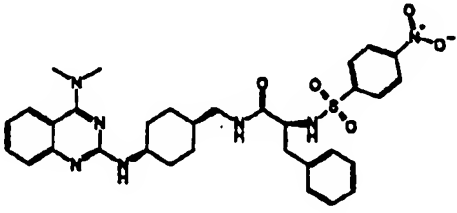
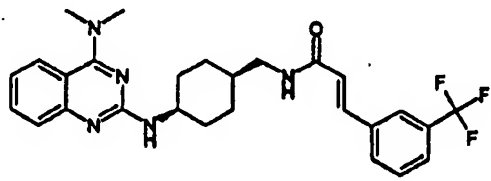
Table 5		
537		486 (M + H)
538		490 (M + H)
539		493 (M + H)
540		460 (M + H)
541		476 (M + H)

542		524 (M + H)
543		468 (M + H)
544		430 (M + H)
545		452 (M + H)
546		506 (M + H)

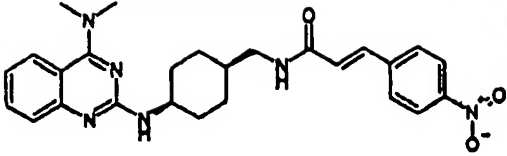
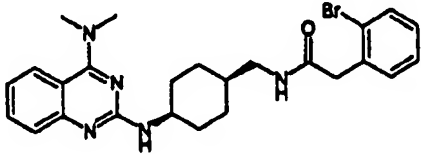
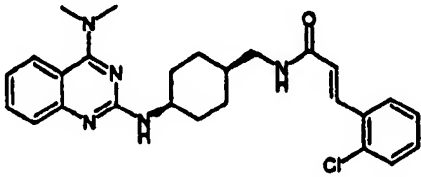
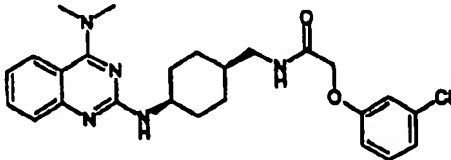
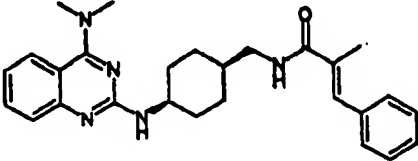
547		471 (M + H)
548		434 (M + H)
549		418 (M + H)
550		444 (M + H)
551		462 (M + H)

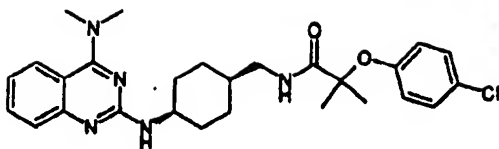
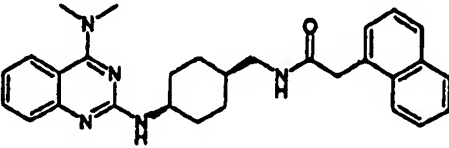
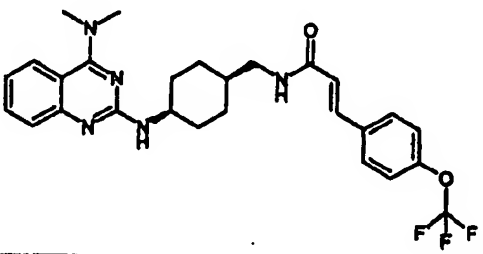
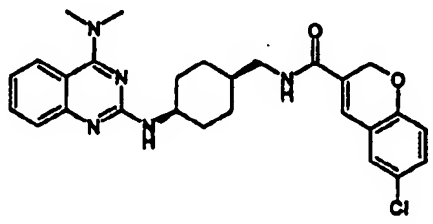
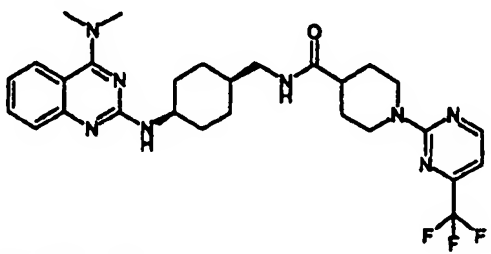
552		479 (M + H)
553		448 (M + H)
554		424 (M + H)
555		601 (M + H)
556		462 (M + H)

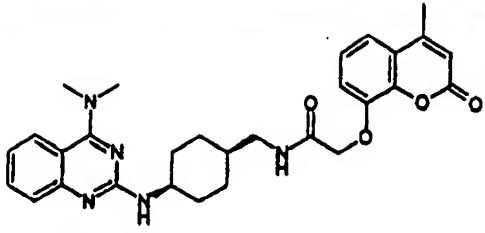
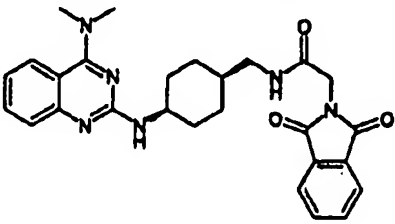
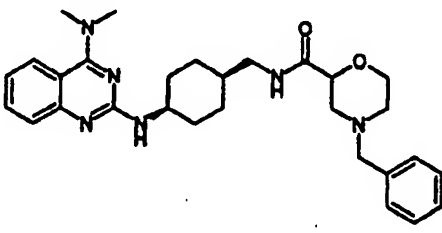
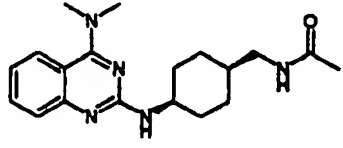
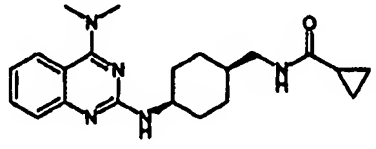
557		524 (M + H)
558		478 (M + H)
559		446 (M + H)
560		436 (M + H)
561		448 (M + H)

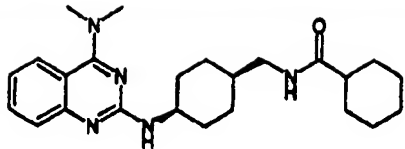
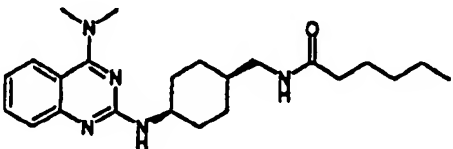
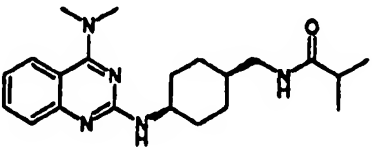
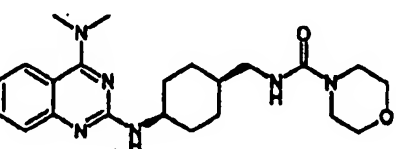
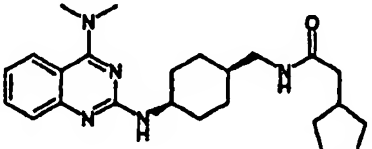
EX-15		
562		490 (M + H)
563		432 (M + H)
564		637 (M + H)
565		632 (M + H)
566		498 (M + H)

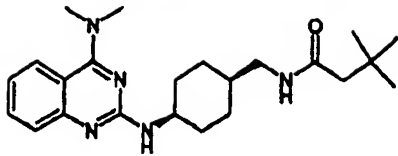
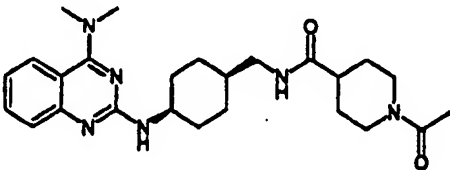
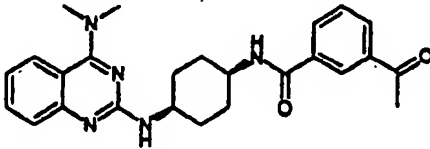
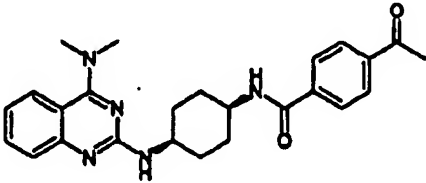
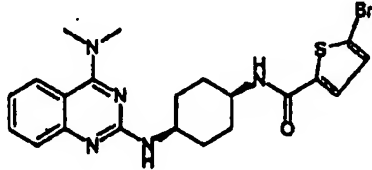


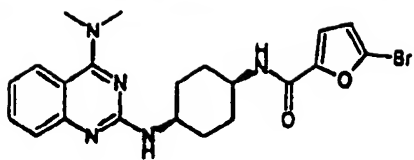
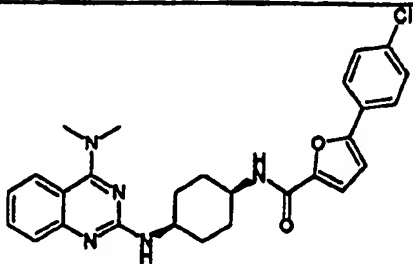
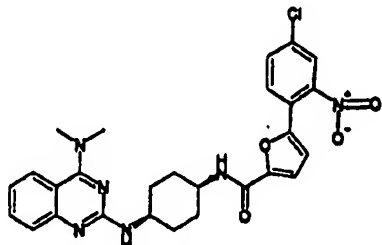
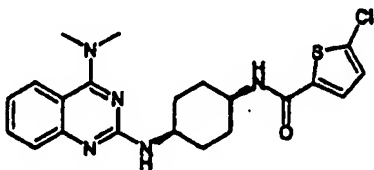
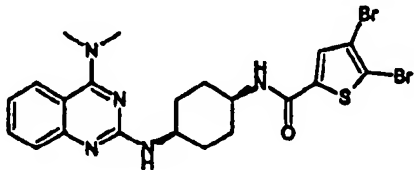
567		475 (M + H)
568		496 (M + H)
569		464 (M + H)
570		468 (M + H)
571		444 (M + H)

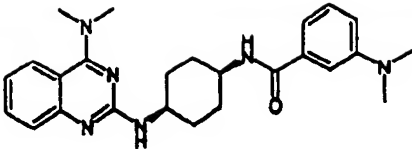
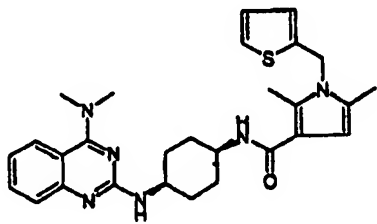
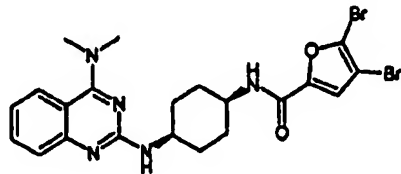
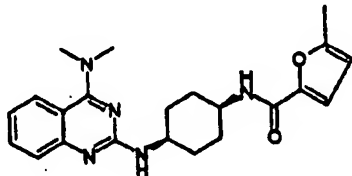
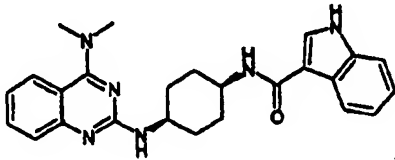
572		496 (M + H)
573		468 (M + H)
574		514 (M + H)
575		492 (M + H)
576		557 (M + H)

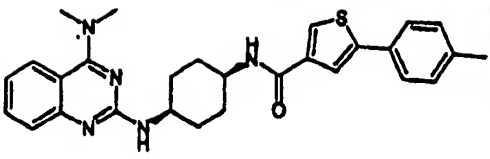
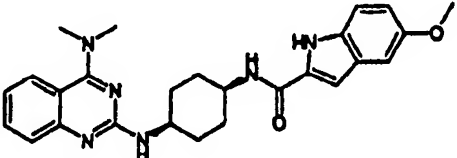
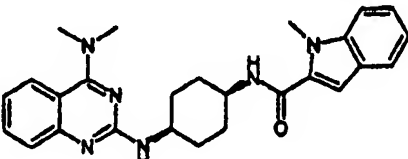
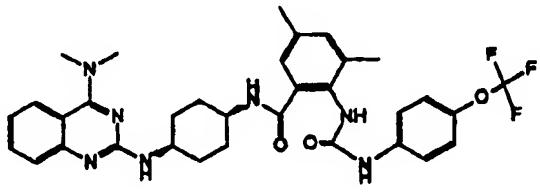
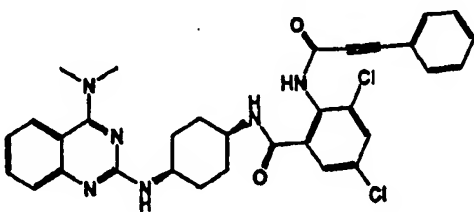
577		516 (M + H)
578		487 (M + H)
579		503 (M + H)
580		342 (M + H)
581		368 (M + H)

582		410 (M + H)
583		398 (M + H)
584		370 (M + H)
585		413 (M + H)
586		410 (M + H)

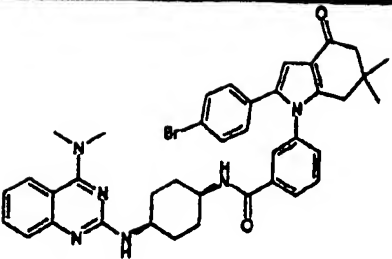
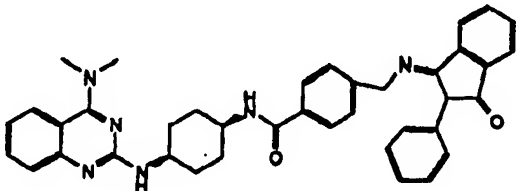
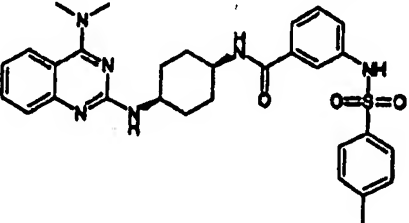
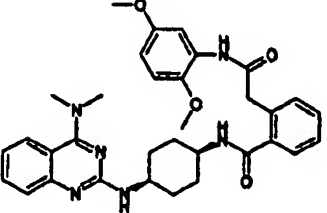
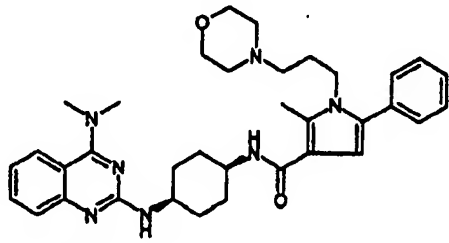
587		398 (M + H)
588		453 (M + H)
589		432 (M + H)
590		432 (M + H)
591		474 (M + H)

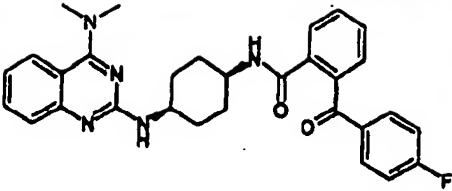
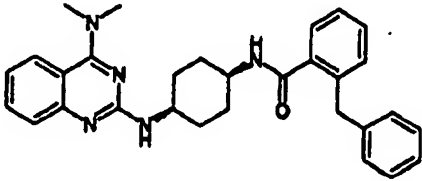
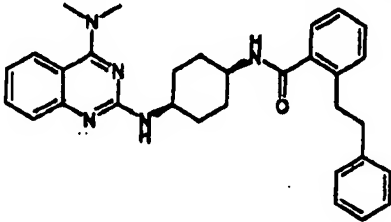
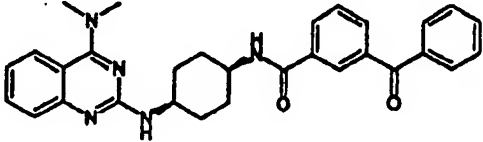
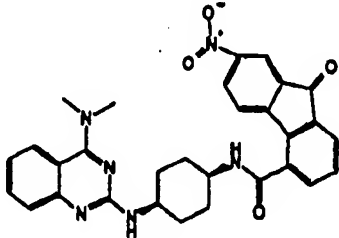
592		458 (M + H)
593		490 (M + H)
594		535 (M + H)
595		430 (M + H)
596		552 (M + H)

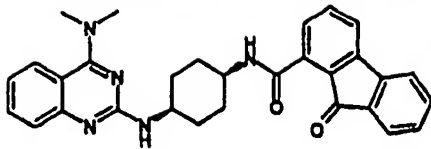
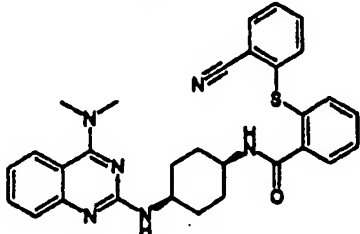
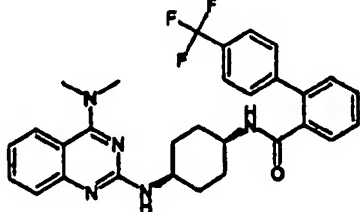
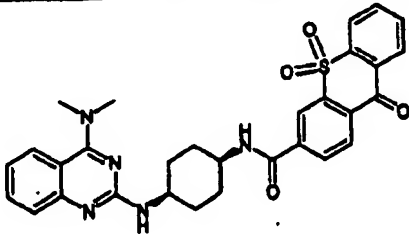
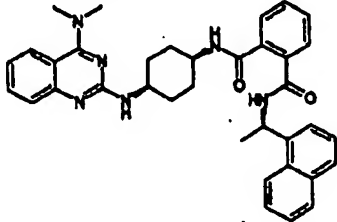
597		433 (M + H)
598		503 (M + H)
599		536 (M + H)
600		506 (M + H)
601		429 (M + H)

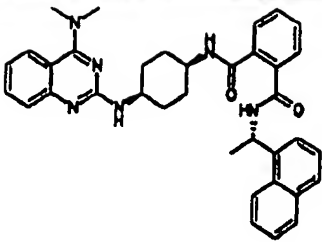
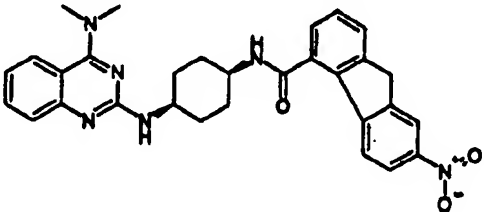
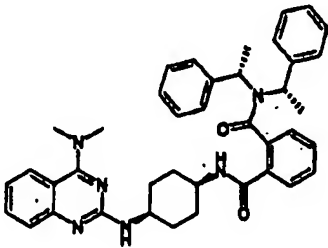
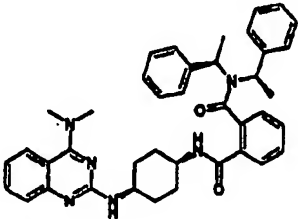
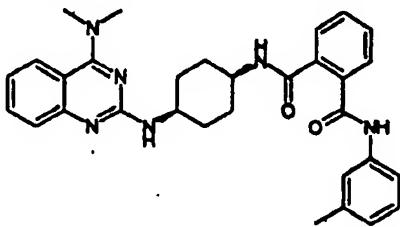
602		486 (M + H)
603		459 (M + H)
604		443 (M + H)
605		636 (M + H)
606		601 (M + H)

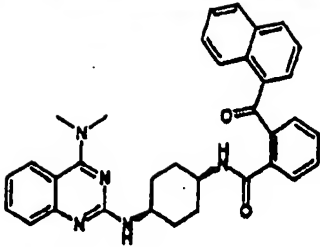
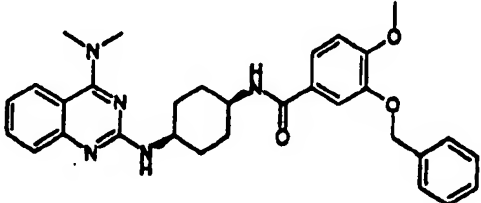
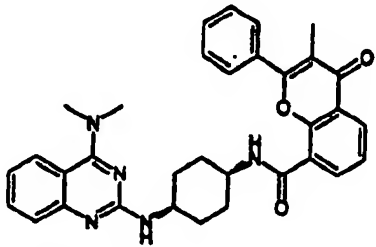
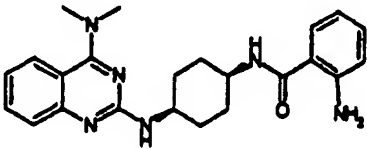
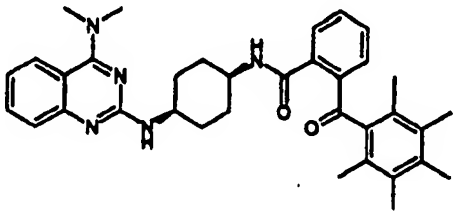


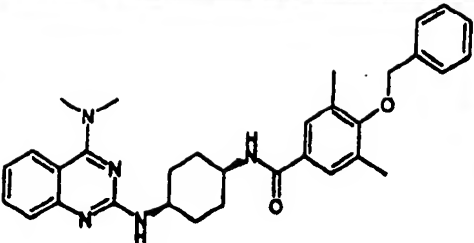
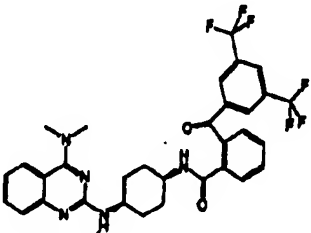
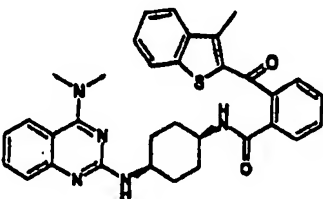
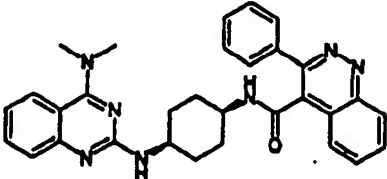
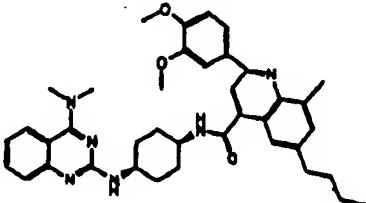
607		705 (M + H)
608		623 (M + H)
609		559 (M + H)
610		583 (M + H)
611		596 (M + H)

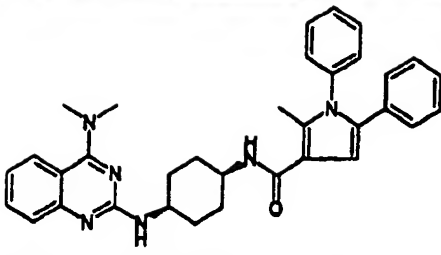
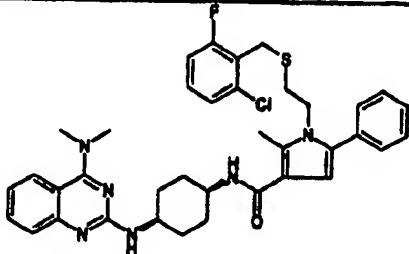
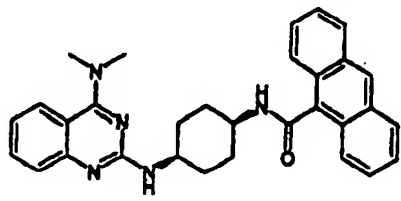
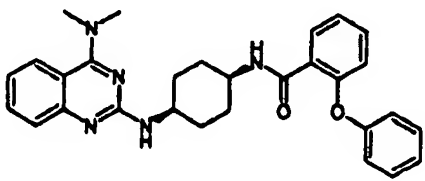
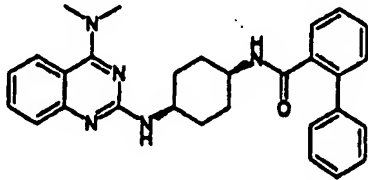
612		512 (M + H)
613		480 (M + H)
614		494 (M + H)
615		494 (M + H)
616		537 (M + H)

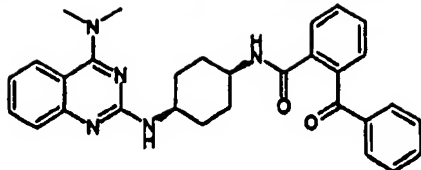
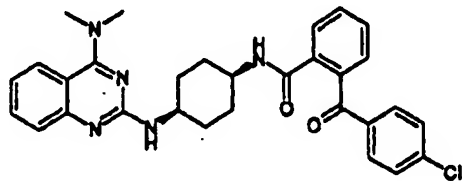
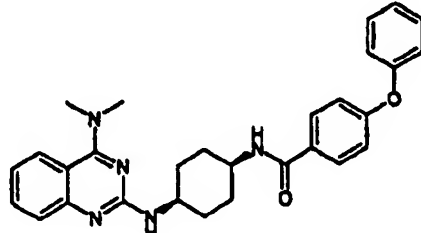
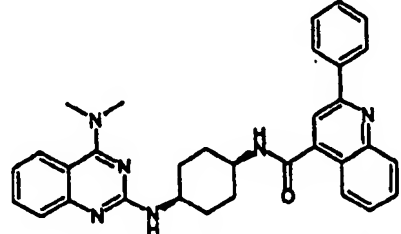
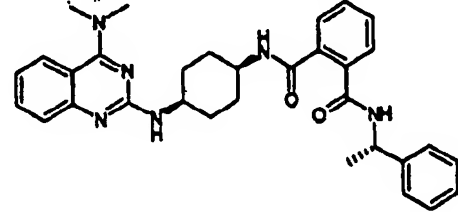
617		492 (M + H)
618		523 (M + H)
619		534 (M + H)
620		556 (M + H)
621		587 (M + H)

622		587 (M + H)
623		523 (M + H)
624		641 (M + H)
625		641 (M + H)
626		523 (M + H)

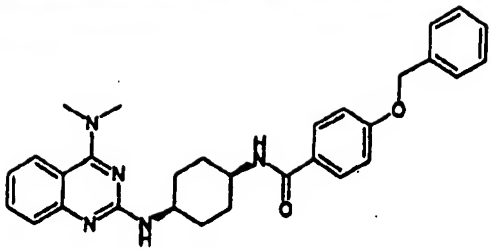
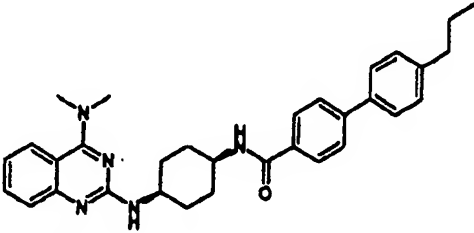
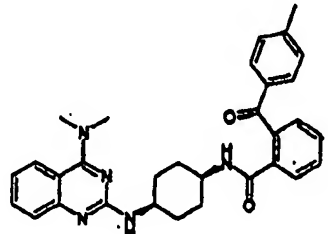
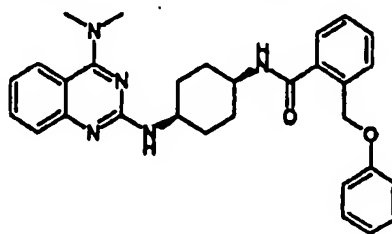
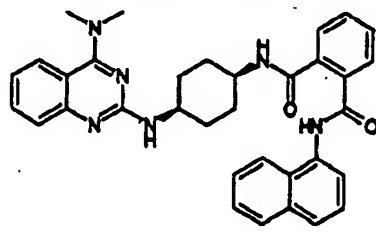
627		544 (M + H)
628		526 (M + H)
629		548 (M + H)
630		405 (M + H)
631		564 (M + H)

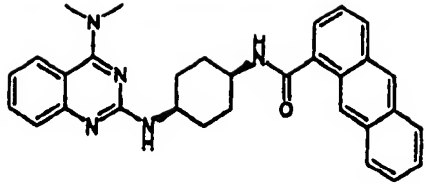
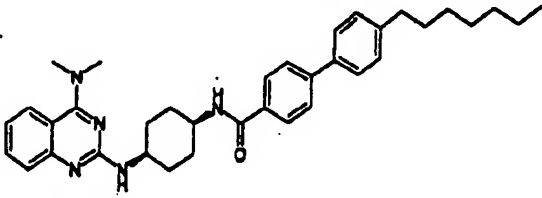
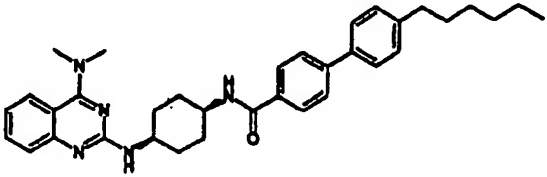
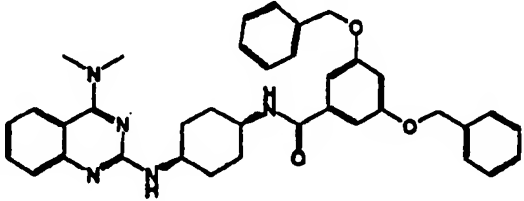
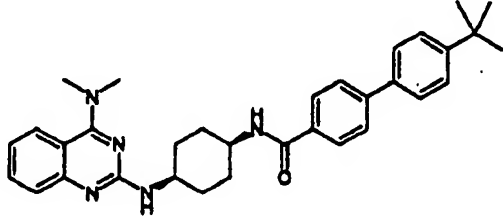
632		524 (M + H)
633		630 (M + H)
634		564 (M + H)
635		518 (M + H)
636		647 (M + H)

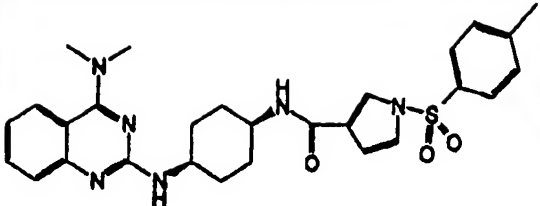
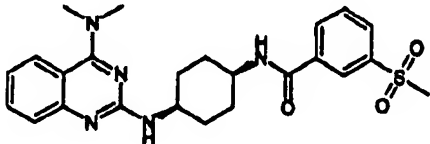
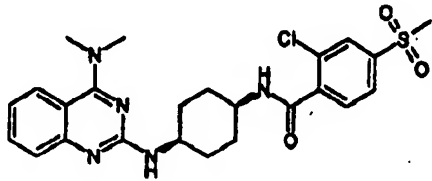
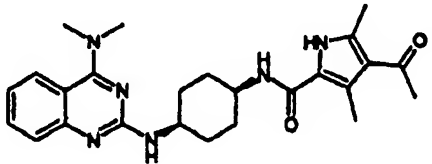
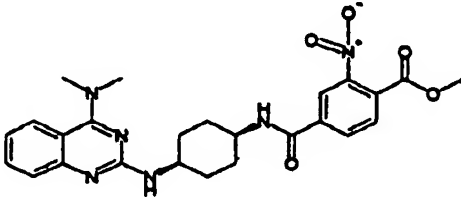
637		545 (M + H)
638		671 (M + H)
639		490 (M + H)
640		482 (M + H)
641		466 (M + H)

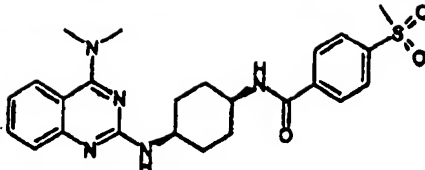
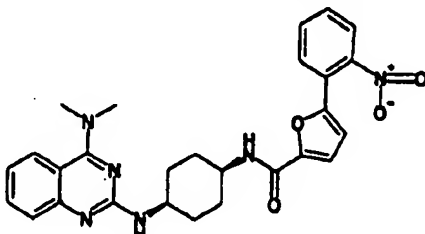
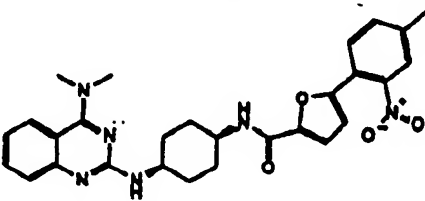
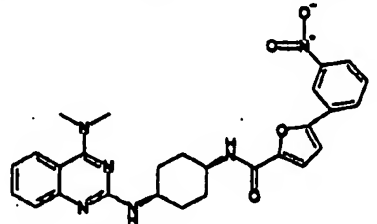
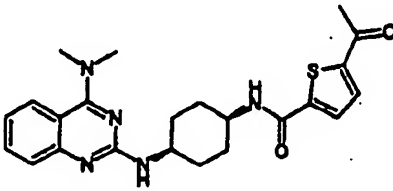
642		494 (M + H)
643		528 (M + H)
644		482 (M + H)
645		517 (M + H)
646		537 (M + H)

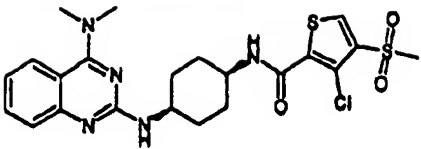
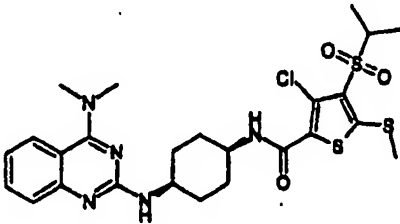
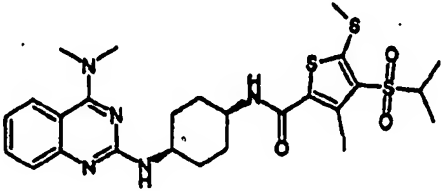
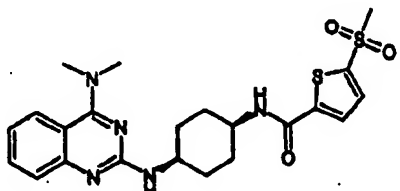
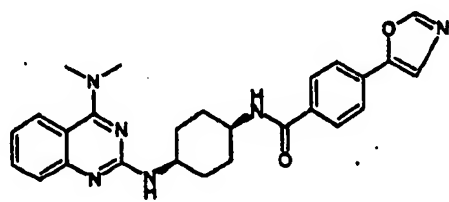


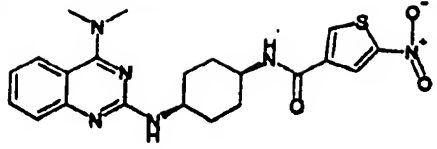
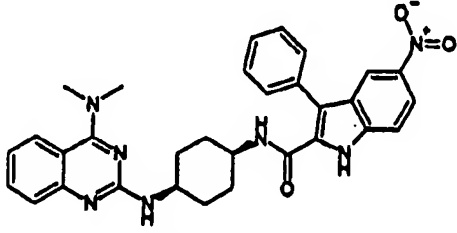
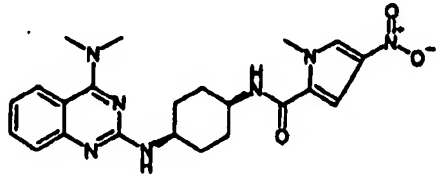
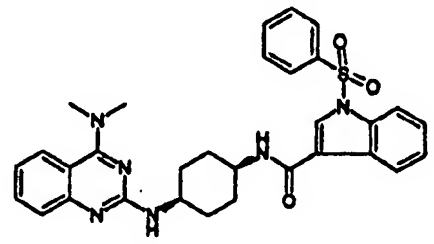
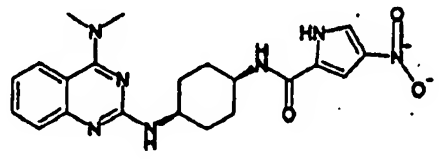
647		496 (M + H)
648		508 (M + H)
649		508 (M + H)
650		496 (M + H)
651		559 (M + H)

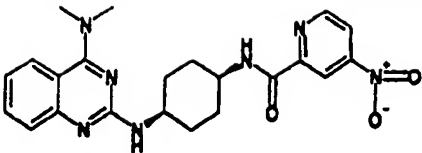
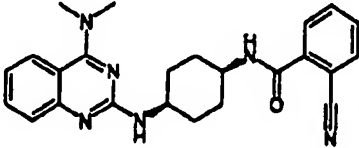
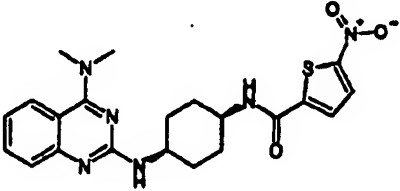
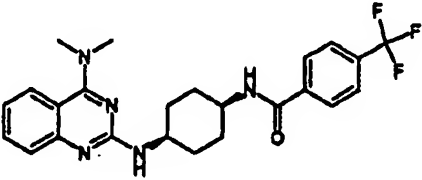
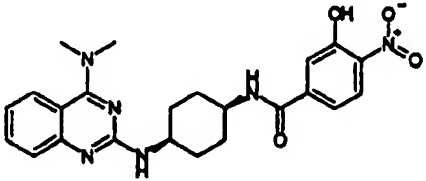
652		490 (M + H)
653		564 (M + H)
654		550 (M + H)
655		602 (M + H)
656		522 (M + H)

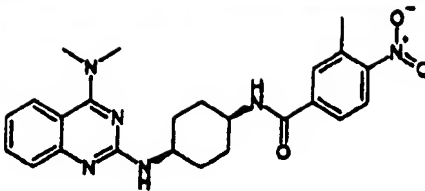
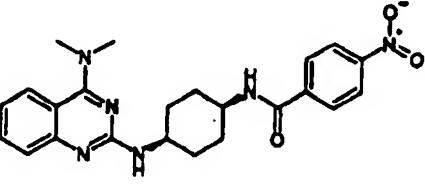
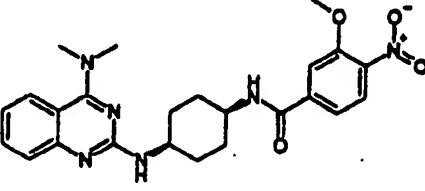
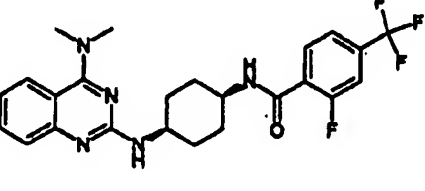
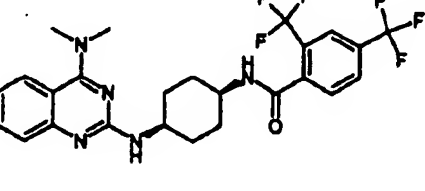
657		533 (M + H)
658		468 (M + H)
659		502 (M + H)
660		449 (M + H)
661		493 (M + H)

662		468 (M + H)
663		501 (M + H)
664		515 (M + H)
665		501 (M + H)
666		438 (M + H)

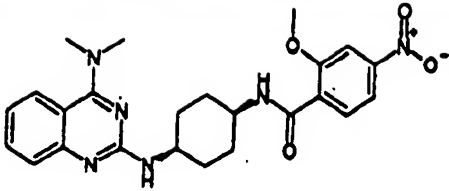
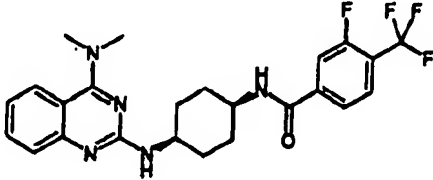
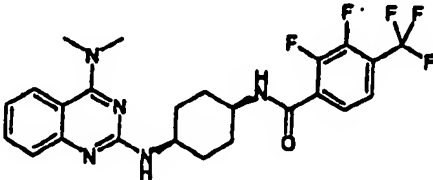
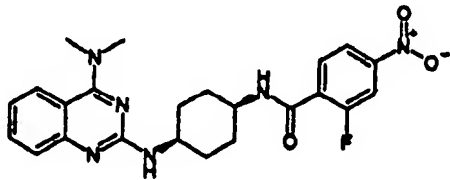
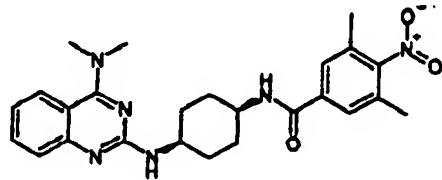
ITEMS		
667		508 (M + H)
668		582 (M + H)
669		674 (M + H)
670		474 (M + H)
671		457 (M + H)

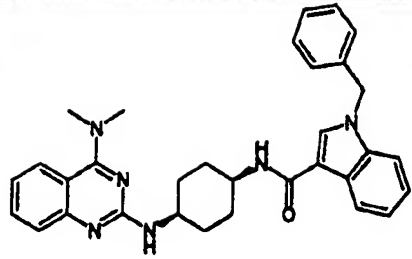
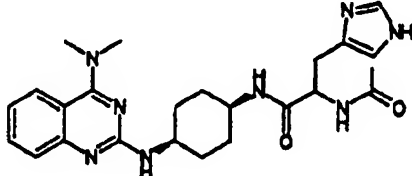
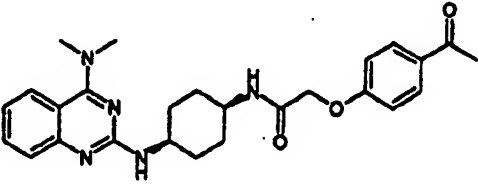
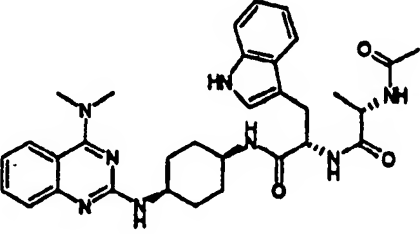
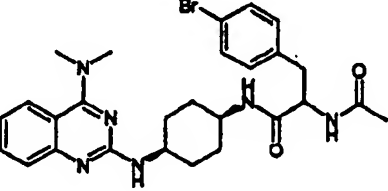
672		441 (M + H)
673		550 (M + H)
674		438 (M + H)
675		569 (M + H)
676		424 (M + H)

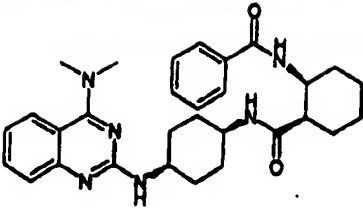
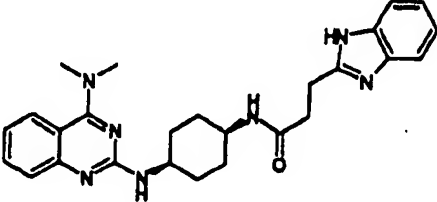
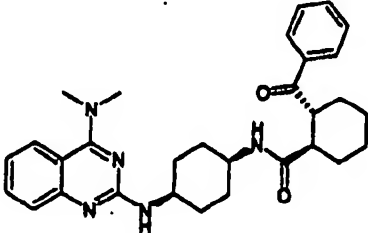
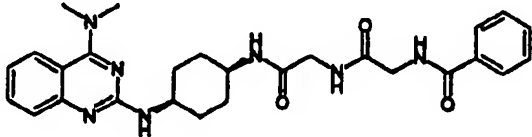
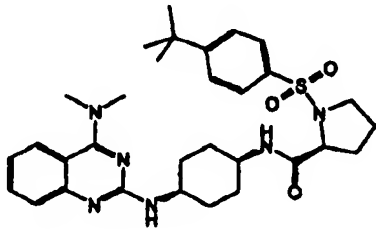
677		436 (M + H)
678		415 (M + H)
679		441 (M + H)
680		458 (M + H)
681		451 (M + H)

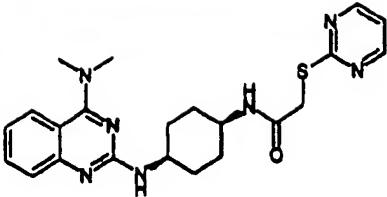
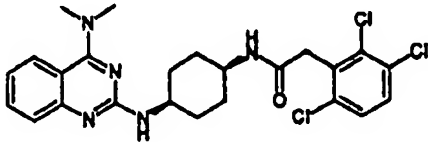
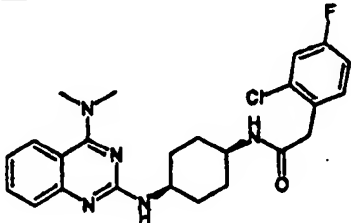
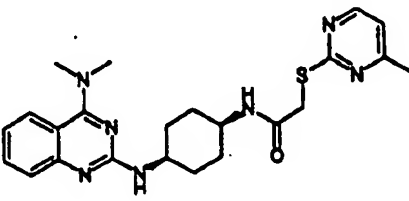
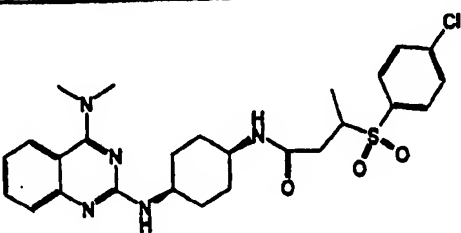
682		449 (M + H)
683		435 (M + H)
684		465 (M + H)
685		476 (M + H)
686		526 (M + H)



687		465 (M + H)
688		476 (M + H)
689		494 (M + H)
690		453 (M + H)
691		463 (M + H)

692		519 (M + H)
693		465 (M + H)
694		462 (M + H)
695		585 (M + H)
696		553 (M + H)

697		515 (M + H)
698		458 (M + H)
699		500 (M + H)
700		504 (M + H)
701		579 (M + H)

702		438 (M + H)
703		506 (M + H)
704		456 (M + H)
705		452 (M + H)
706		530 (M + H)

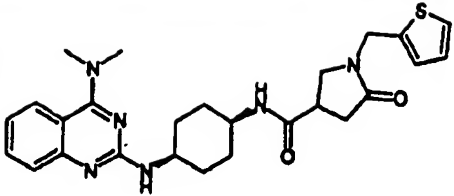
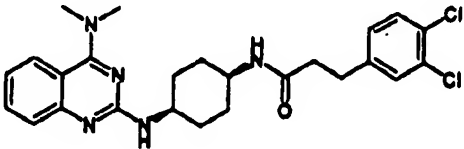
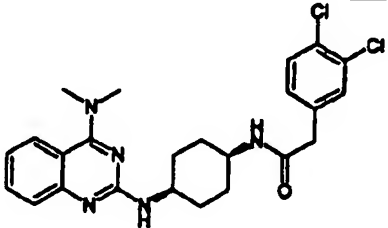
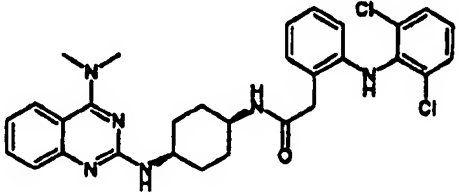
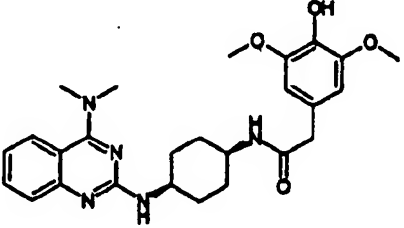
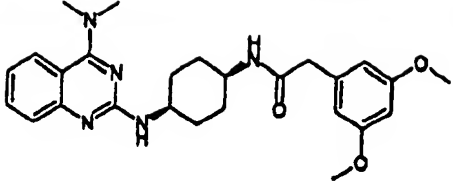
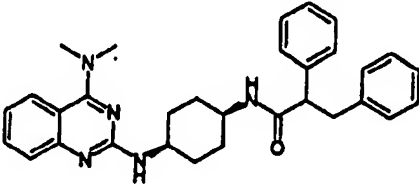
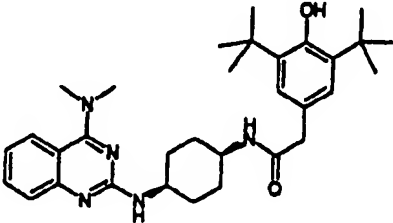
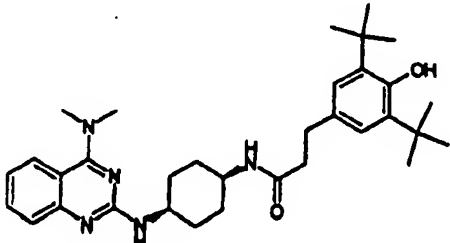
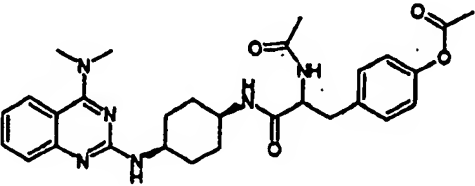
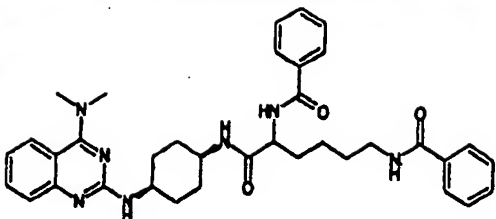
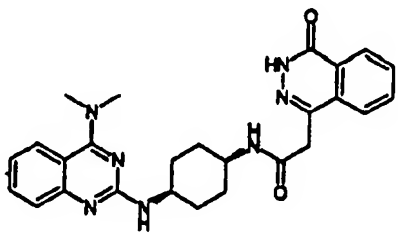
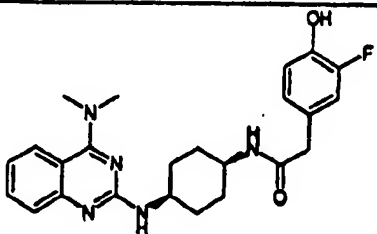
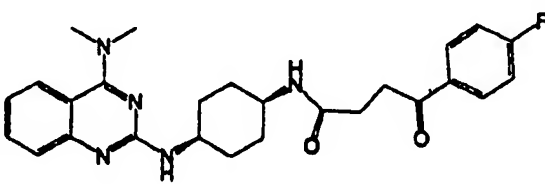
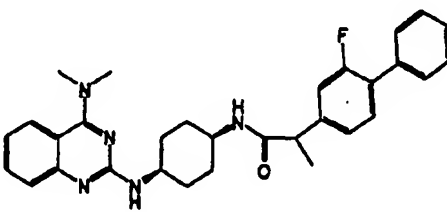
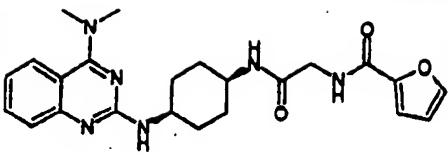
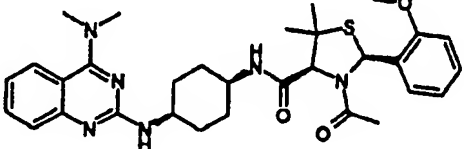
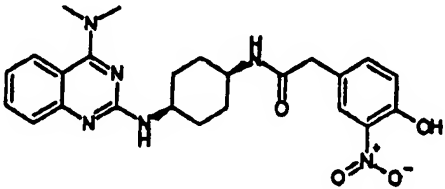
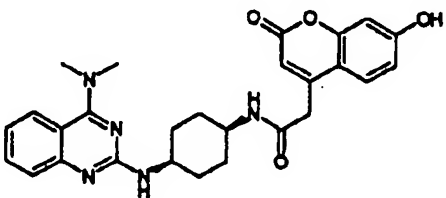
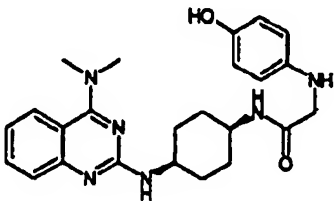
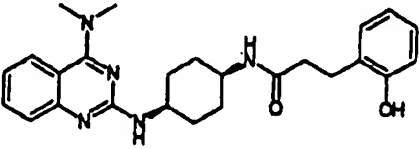
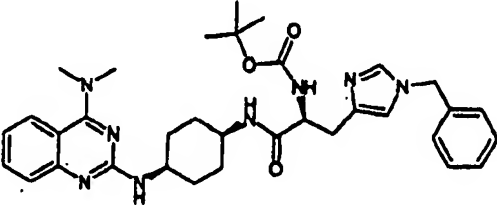
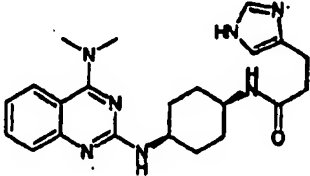
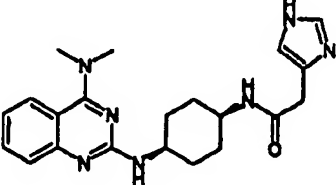
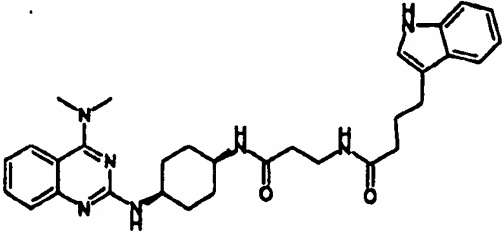
707		493 (M + H)
708		486 (M + H)
709		472 (M + H)
710		563 (M + H)
711		480 (M + H)

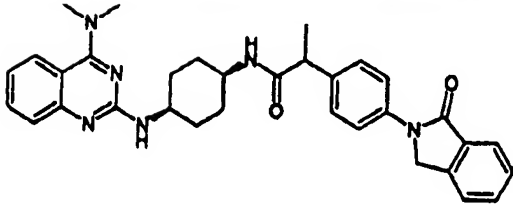
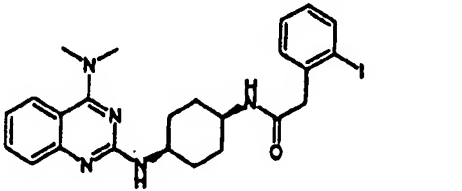
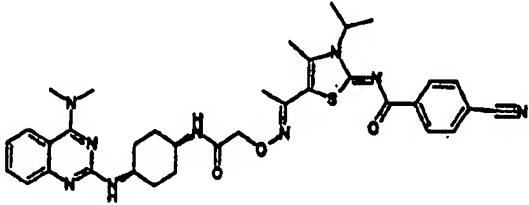
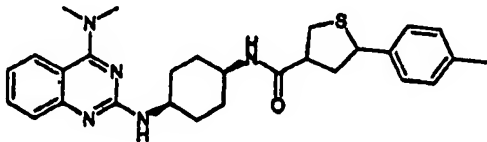
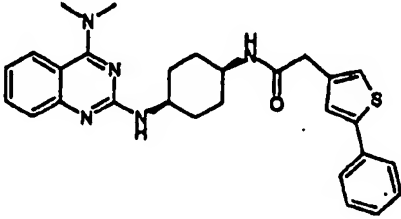
Table 1		
712		464 (M + H)
713		494 (M + H)
714		532 (M + H)
715		546 (M + H)
716		533 (M + H)

717		622 (M + H)
718		472 (M + H)
719		438 (M + H)
720		464 (M + H)
721		512 (M + H)

APC-MS		
722		437 (M + H)
723		577 (M + H)
724		465 (M + H)
725		488 (M + H)
726		435 (M + H)



727		434 (M + H)
728		613 (M + H)
729		408 (M + H)
730		394 (M + H)
731		542 (M + H)

732		549 (M + H)
733		530 (M + H)
734		668 (M + H)
735		490 (M + H)
736		486 (M + H)

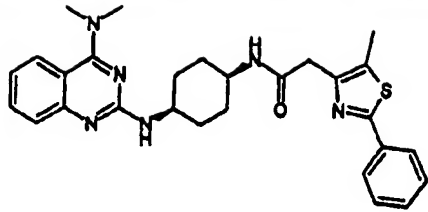
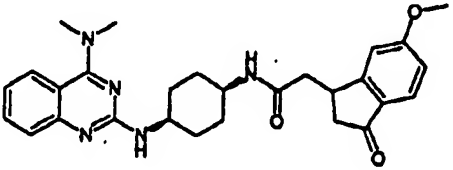
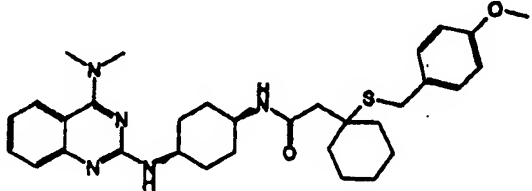
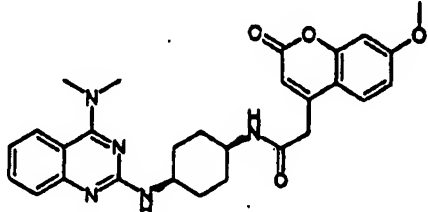
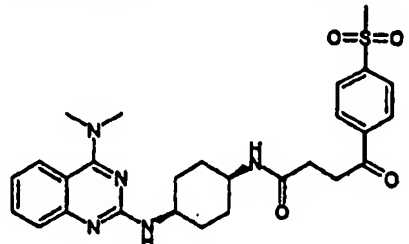
		ESI-MS
737		501 (M + H)
738		488 (M + H)
739		562 (M + H)
740		502 (M + H)
741		524 (M + H)

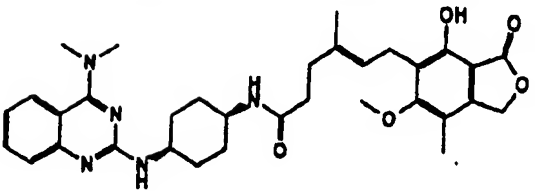
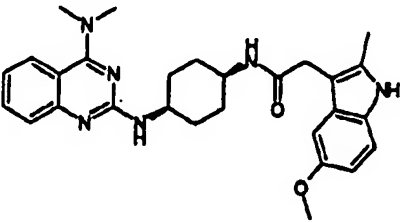
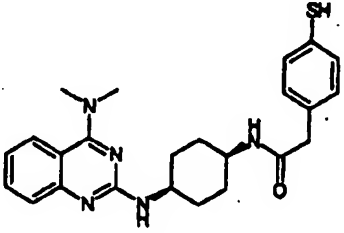
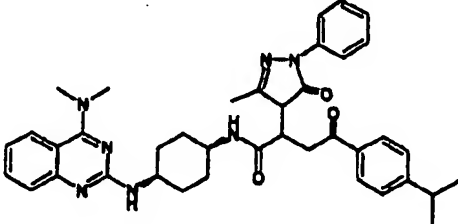
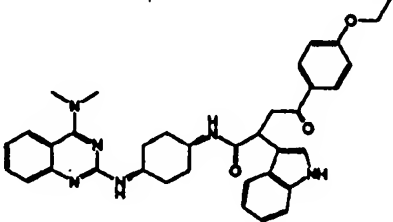
Table 1		
742		588 (M + H)
743		487 (M + H)
744		436 (M + H)
745		660 (M + H)
746		605 (M + H)

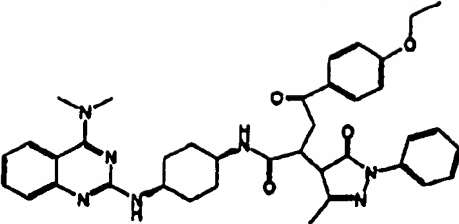
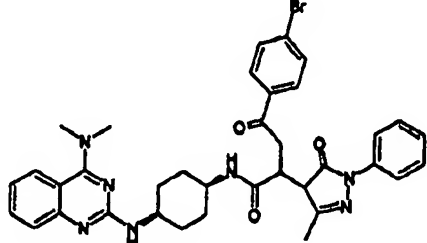
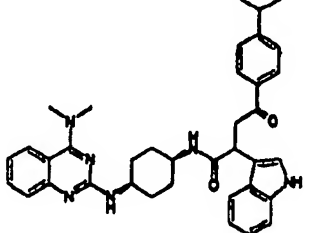
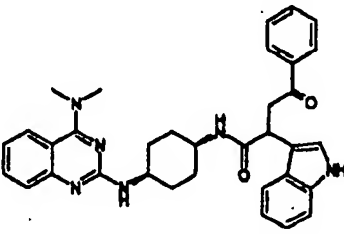
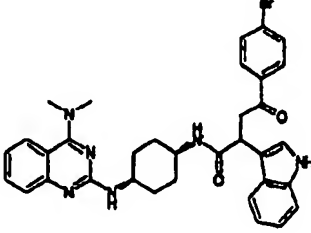
Table 1		
Compound	Chemical Structure	Mass (M + H)
747		662 (M + H)
748		696 (M + H)
749		603 (M + H)
750		561 (M + H)
751		639 (M + H)

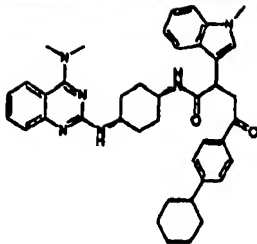
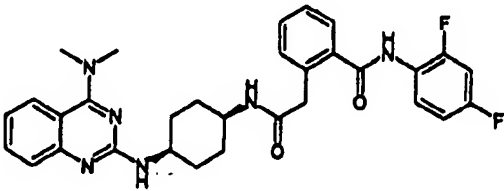
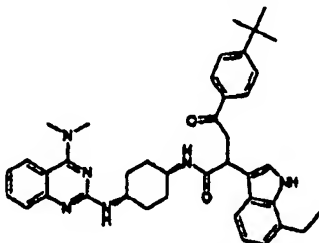
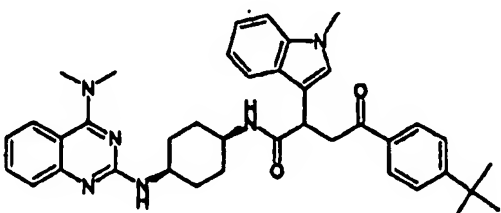
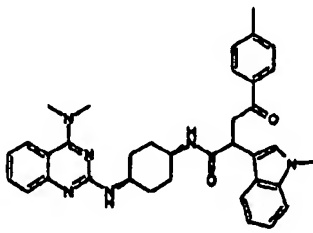
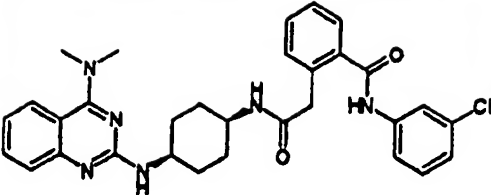
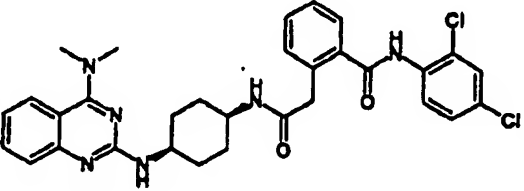
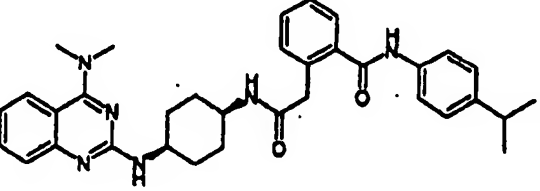
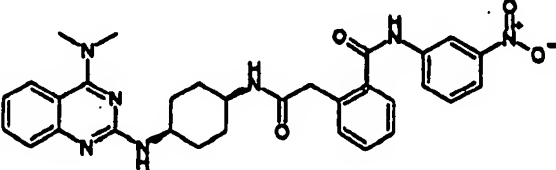
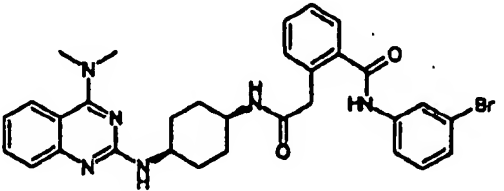
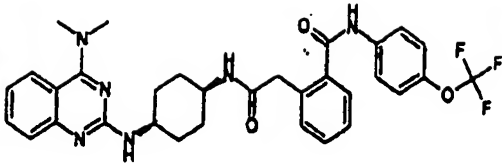
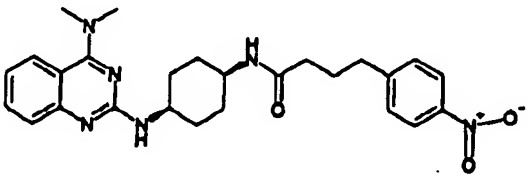
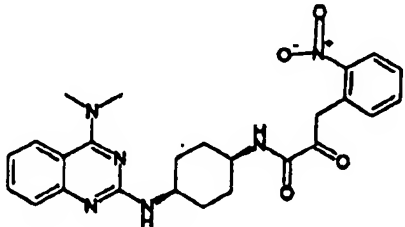
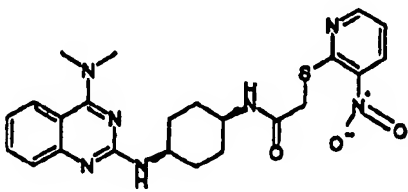
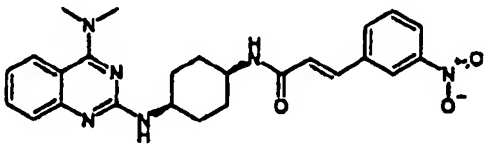
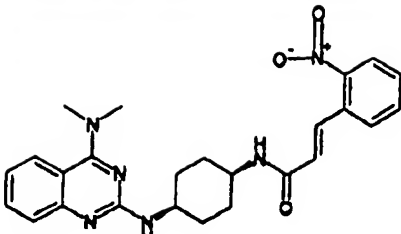
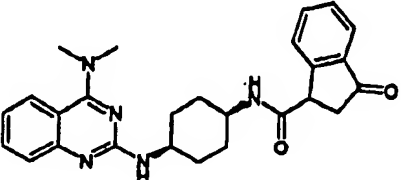
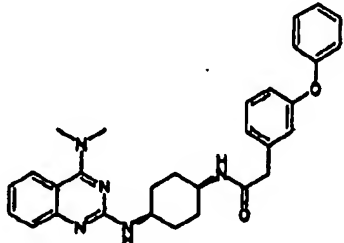
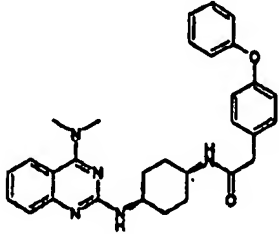
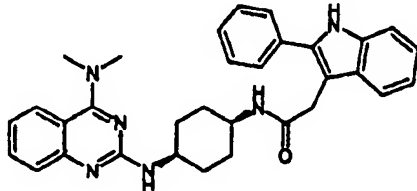
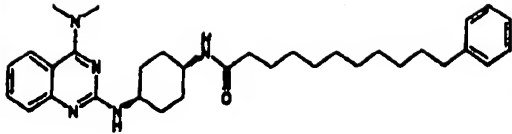
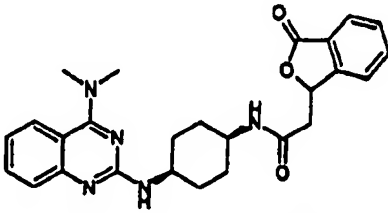
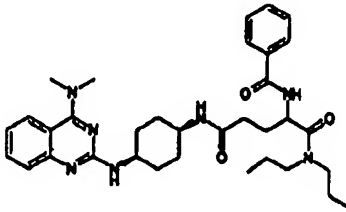
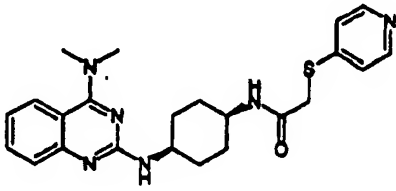
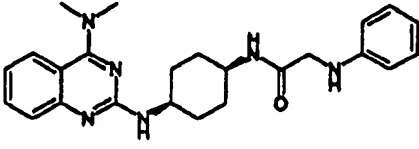
Table 1		
752		657 (M + H)
753		559 (M + H)
754		645 (M + H)
755		631 (M + H)
756		589 (M + H)

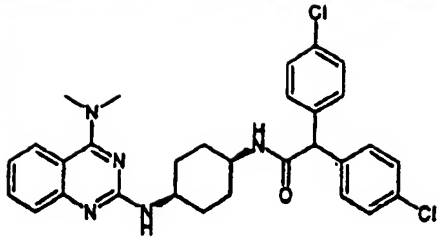
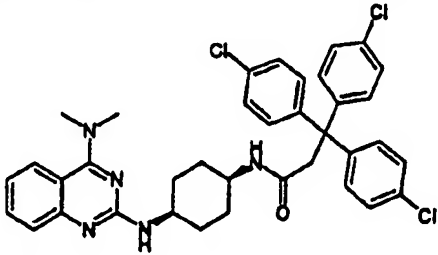
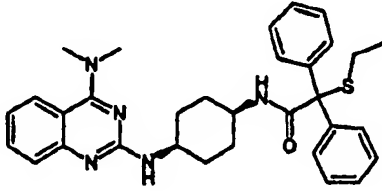
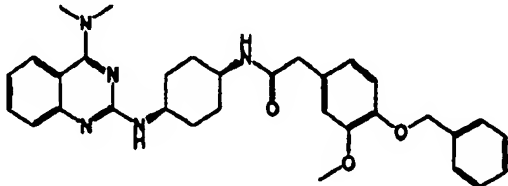
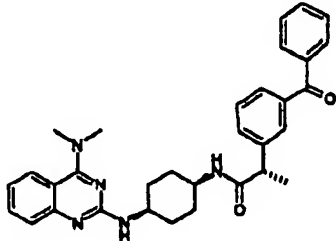
Table 1		
757		557 (M + H)
758		591 (M + H)
759		565 (M + H)
760		568 (M + H)
761		601 (M + H)

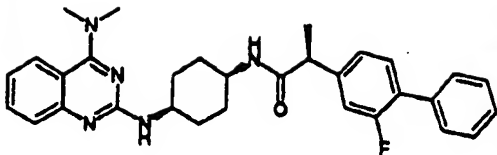
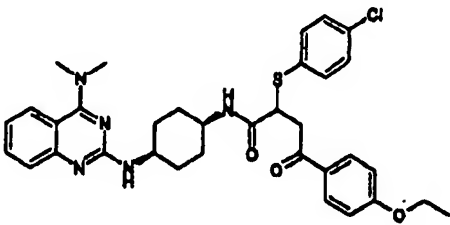
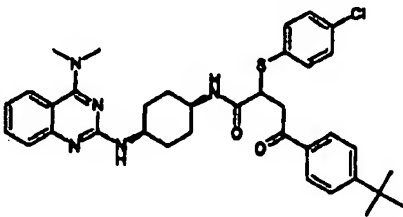
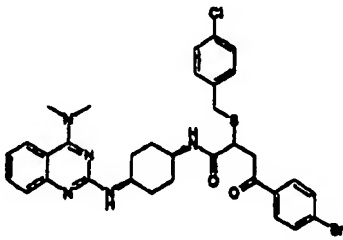
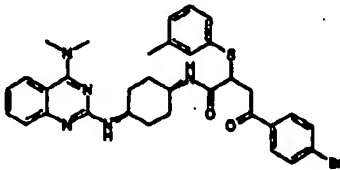
XCMS		
762		607 (M + H)
763		477 (M + H)
764		477 (M + H)
765		482 (M + H)
766		461 (M + H)



APPEALS		
767		461 (M + H)
768		444 (M + H)
769		496 (M + H)
770		496 (M + H)
771		519 (M + H)

PC-MS		
772		530 (M + H)
773		460 (M + H)
774		602 (M + H)
775		437 (M + H)
776		419 (M + H)

PGMS		
777		548 (M + H)
778		672 (M + H)
779		540 (M + H)
780		540 (M + H)
781		522 (M + H)

782		512 (M + H)
783		632 (M + H)
784		644 (M + H)
785		680 (M + H)
786		646 (M + H)

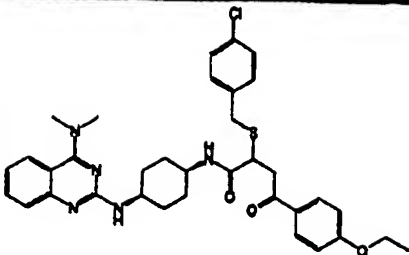
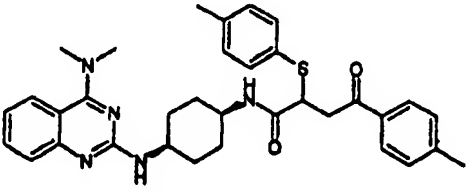
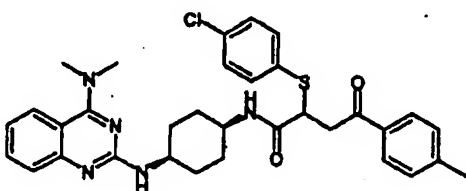
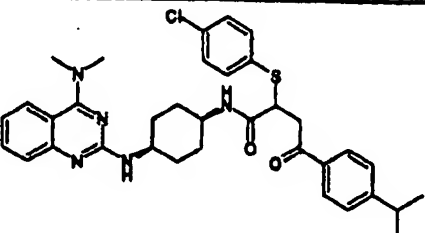
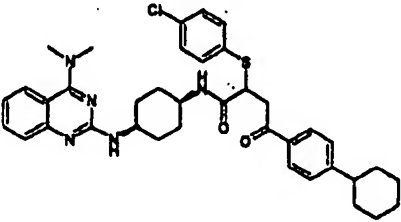
		HR-MS
787		646 (M + H)
788		582 (M + H)
789		602 (M + H)
790		630 (M + H)
791		670 (M + H)

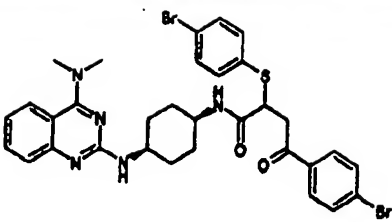
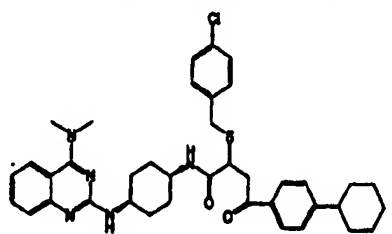
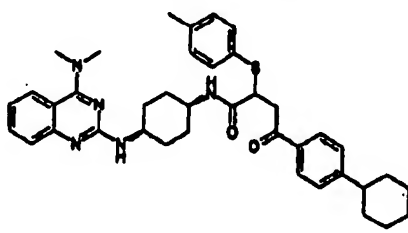
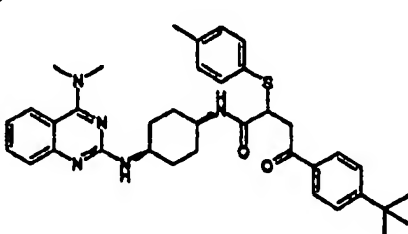
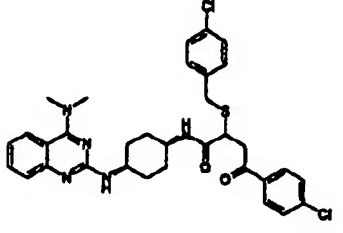
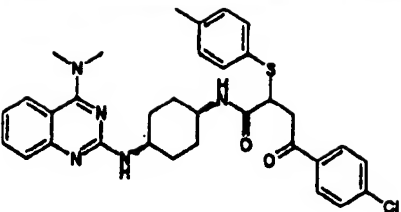
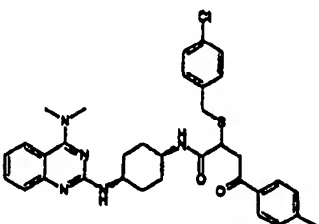
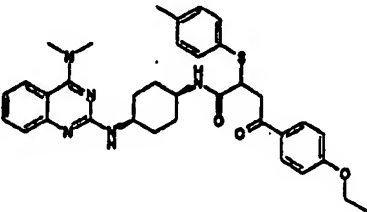
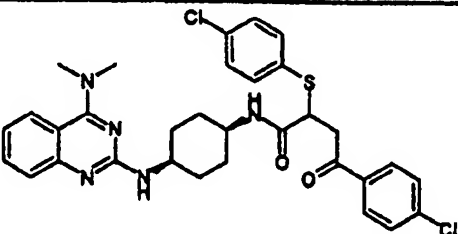
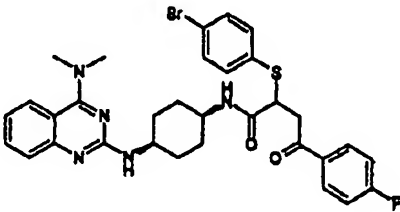
Table 1		
792		710 (M + H)
793		684 (M + H)
794		650 (M + H)
795		624 (M + H)
796		636 (M + H)

Table 1		
797		602 (M + H)
798		616 (M + H)
799		612 (M + H)
800		622 (M + H)
801		650 (M + H)

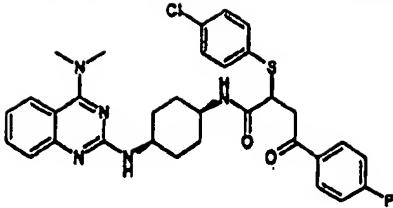
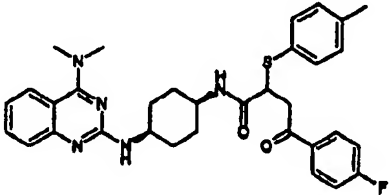
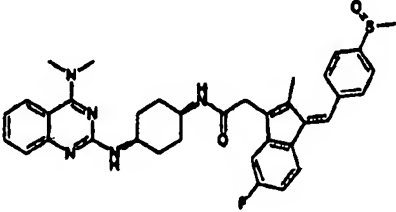
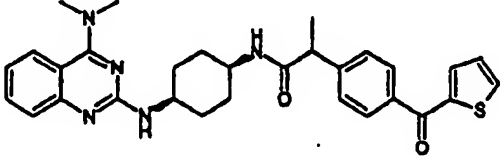
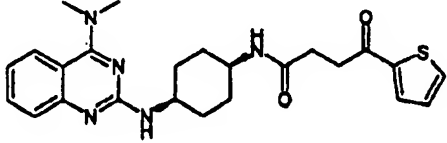
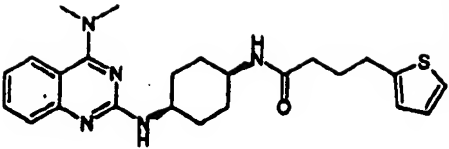
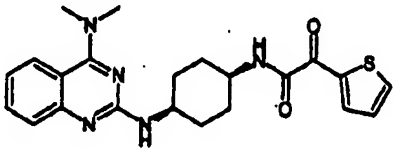
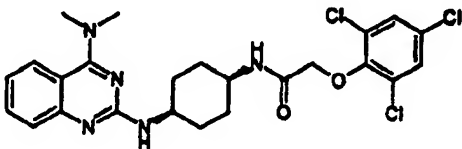
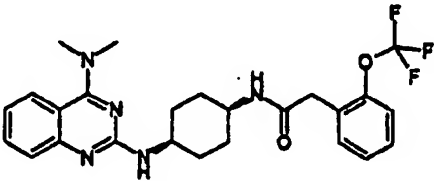
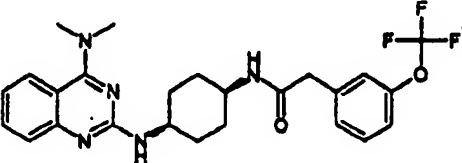
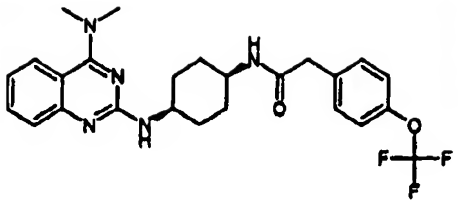
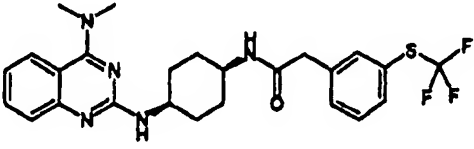
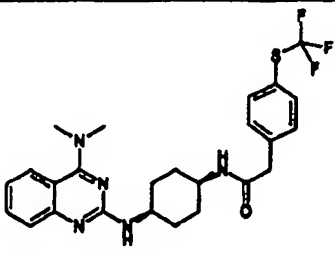
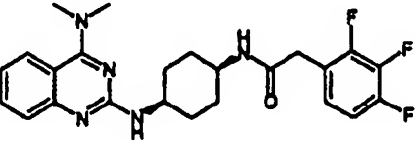
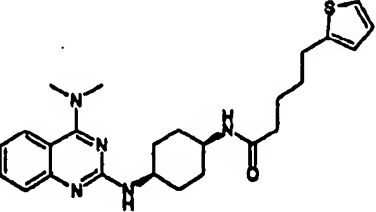
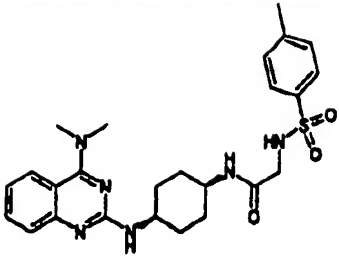
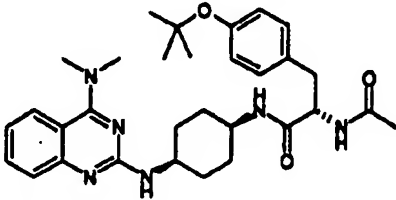
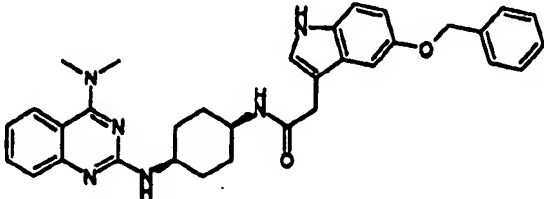
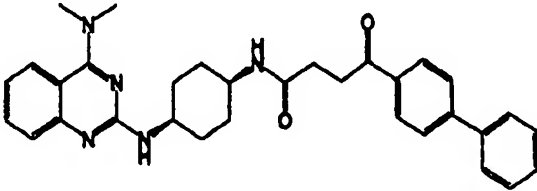
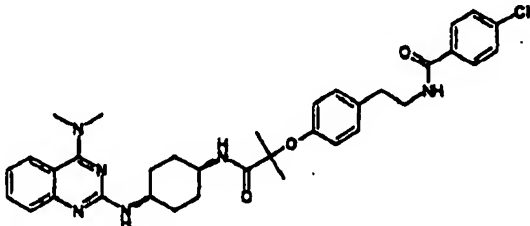
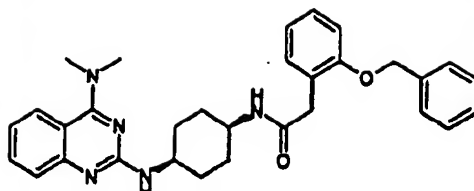
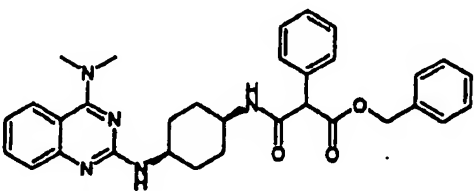
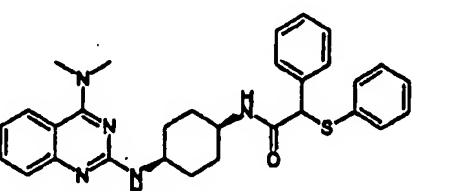
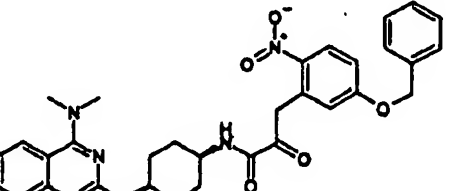
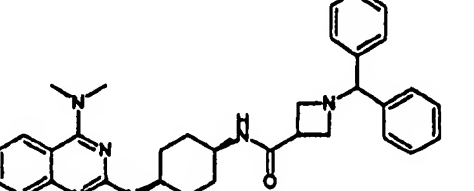
		PCMS
802		606 (M + H)
803		586 (M + H)
804		624 (M + H)
805		528 (M + H)
806		452 (M + H)



Table 1		
807		438 (M + H)
808		424 (M + H)
809		522 (M + H)
810		488 (M + H)
811		488 (M + H)

PGMS		
812		488 (M + H)
813		504 (M + H)
814		504 (M + H)
815		458 (M + H)
816		452 (M + H)

817		497 (M + H)
818		547 (M + H)
819		549 (M + H)
820		522 (M + H)
821		629 (M + H)

PGMS		
822		510 (M + H)
823		538 (M + H)
824		512 (M + H)
825		583 (M + H)
826		535 (M + H)

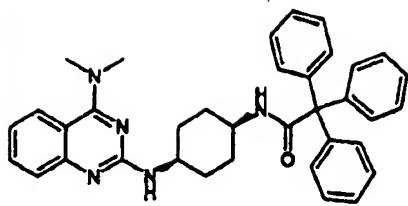
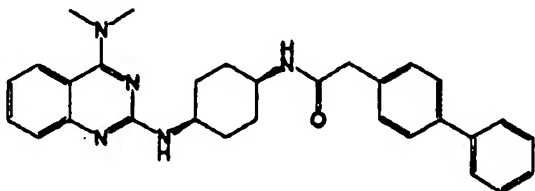
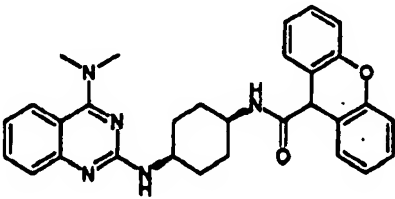
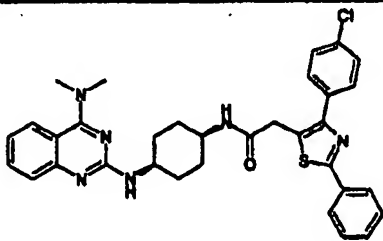
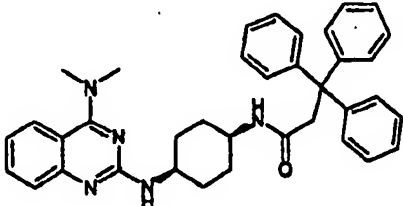
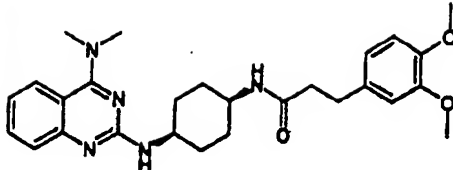
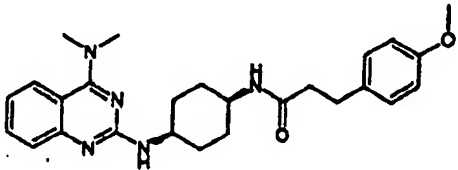
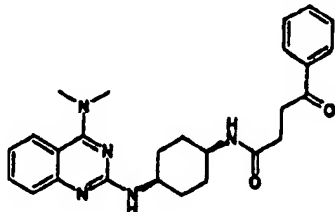
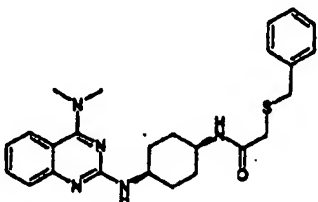
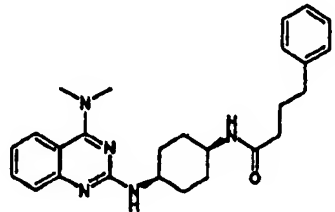
PGMS		
827		556 (M + H)
828		480 (M + H)
829		494 (M + H)
830		597 (M + H)
831		570 (M + H)

Table 1		
Compound	Chemical Structure	Mass (M + H)
832		478 (M + H)
833		448 (M + H)
834		446 (M + H)
835		450 (M + H)
836		432 (M + H)

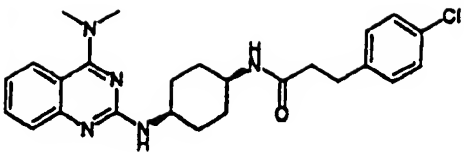
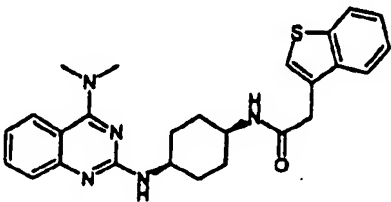
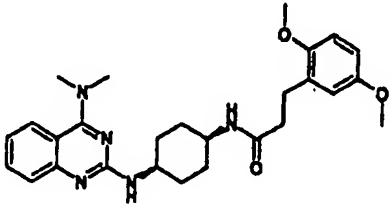
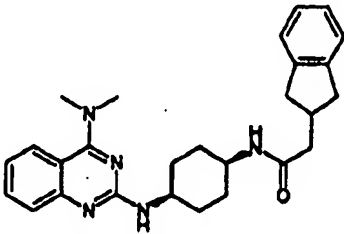
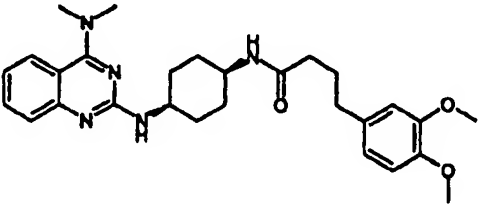
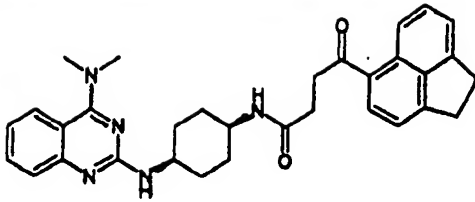
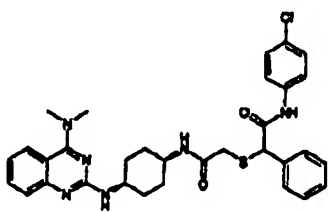
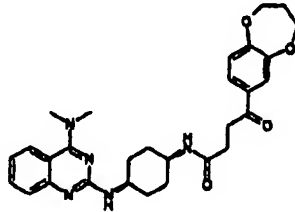
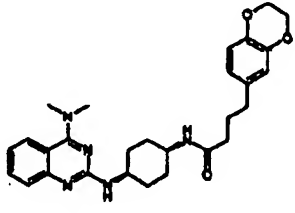
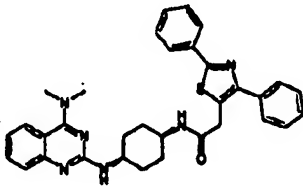
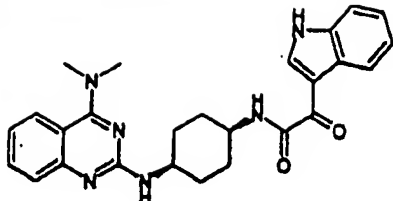
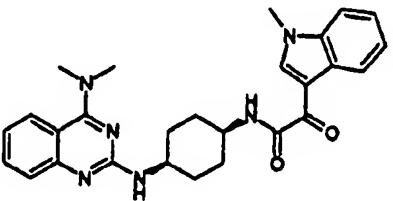
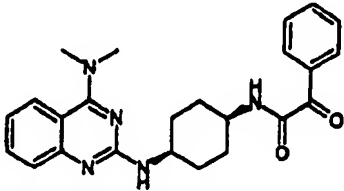
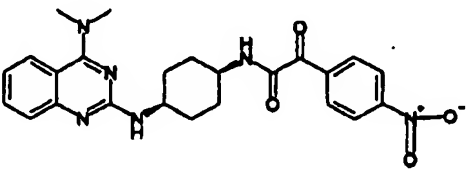
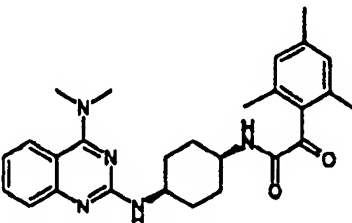
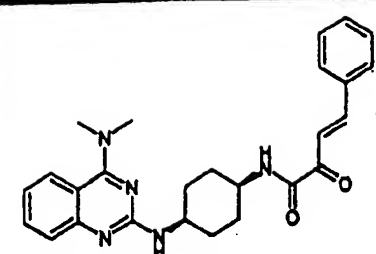
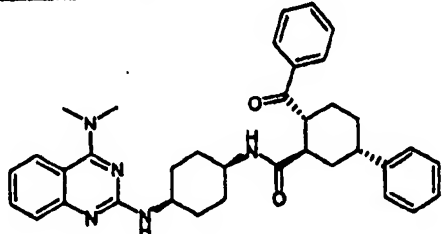
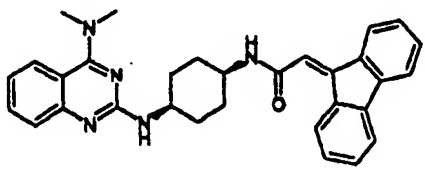
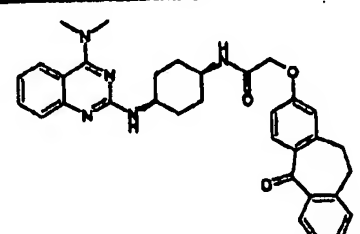
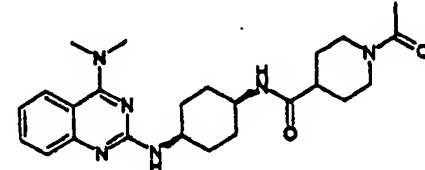
PGC-MS		
837		452 (M + H)
838		460 (M + H)
839		478 (M + H)
840		444 (M + H)
841		492 (M + H)

Table 1		
Compound	Chemical Structure	Mass (M + H)
842		522 (M + H)
843		603 (M + H)
844		518 (M + H)
845		490 (M + H)
846		563 (M + H)



		LC/MS
847		457 (M + H)
848		471 (M + H)
849		418 (M + H)
850		463 (M + H)
851		460 (M + H)

LC/MS		
852		444 (M + H)
853		576 (M + H)
854		490 (M + H)
855		550 (M + H)
856		439 (M + H)



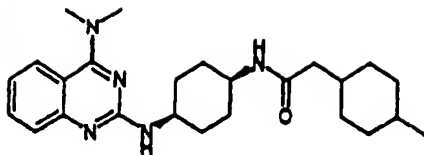
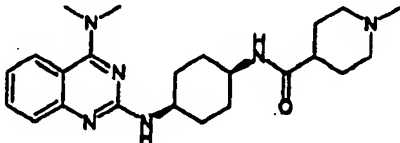
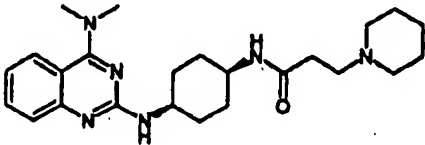
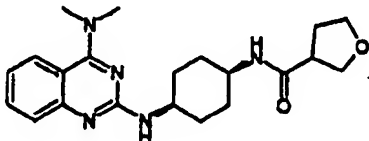
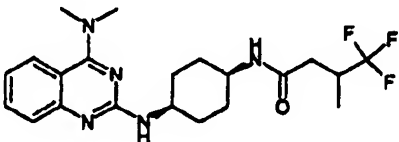
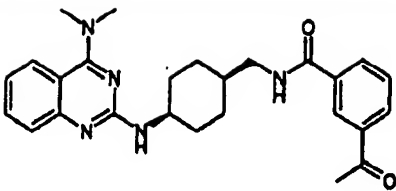
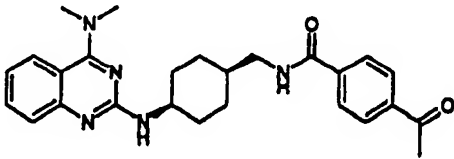
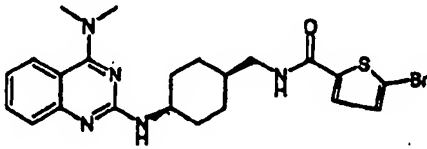
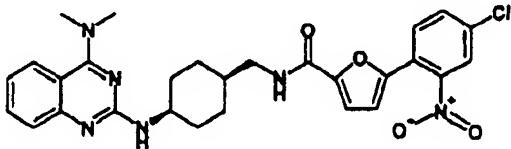
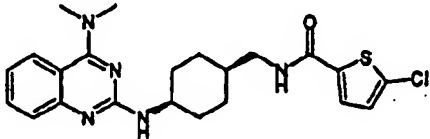
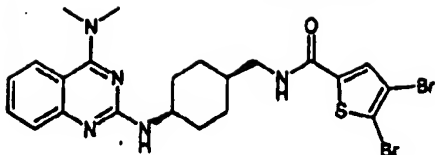
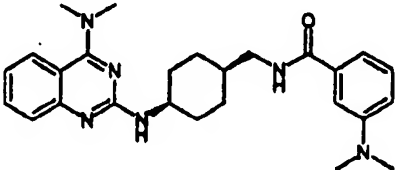
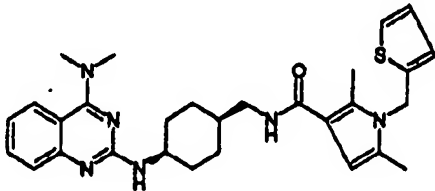
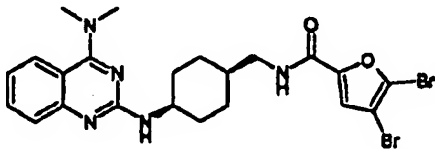
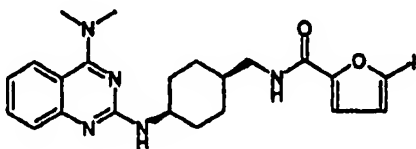
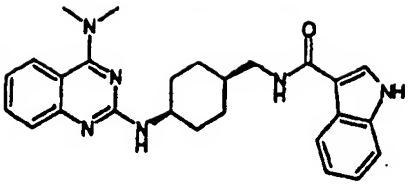
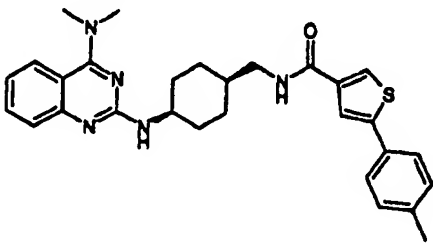
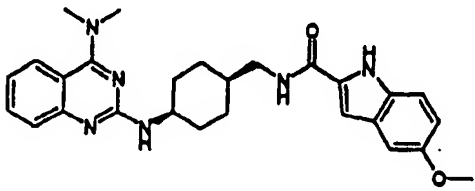
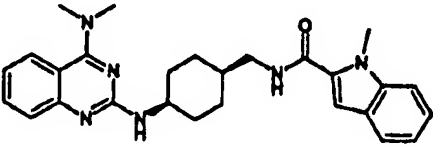
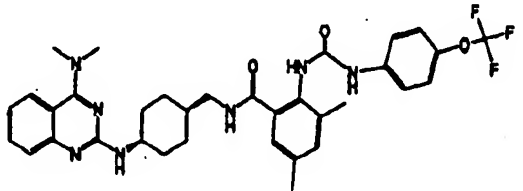
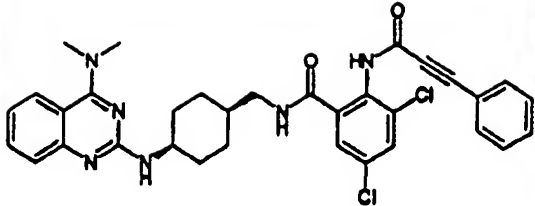
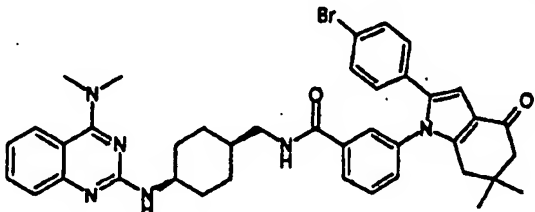
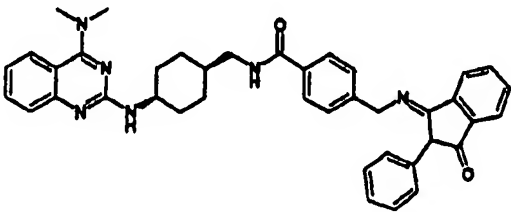
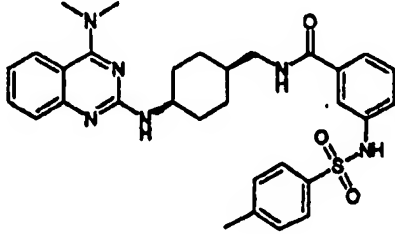
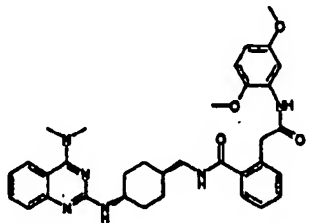
GEMS		
862		424 (M + H)
863		411 (M + H)
864		425 (M + H)
865		384 (M + H)
866		424 (M + H)

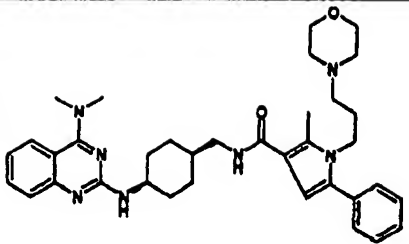
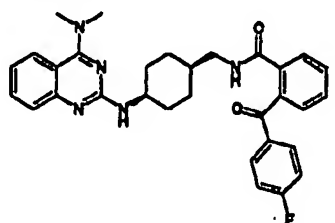
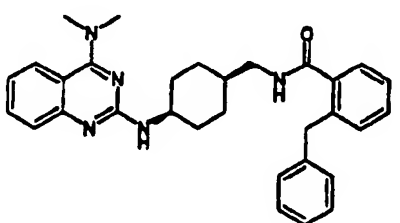
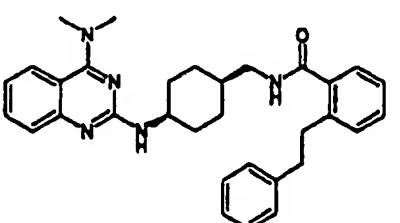
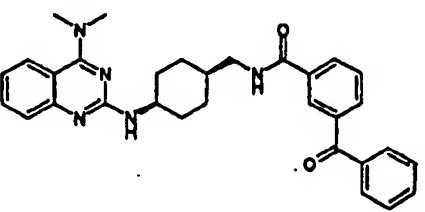
Table 1		
867		446 (M + H)
868		446 (M + H)
869		488 (M + H)
870		549 (M + H)
871		444 (M + H)

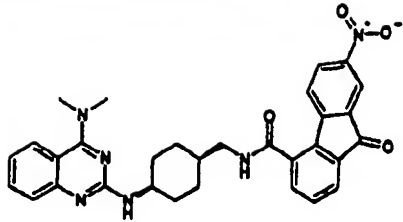
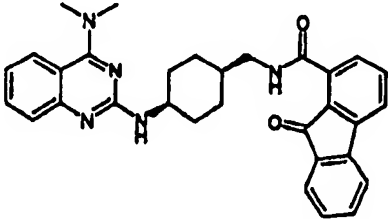
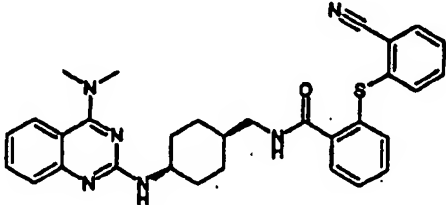
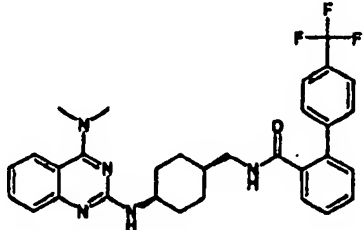
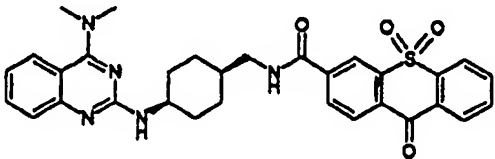
		Page 16
872		566 (M + H)
873		447 (M + H)
874		517 (M + H)
875		550 (M + H)
876		520 (M + H)

PC-MS		
877		443 (M + H)
878		500 (M + H)
879		473 (M + H)
880		457 (M + H)
881		650 (M + H)

882		615 (M + H)
883		719 (M + H)
884		637 (M + H)
885		573 (M + H)
886		597 (M + H)



POTMS		
887		610 (M + H)
888		526 (M + H)
889		494 (M + H)
890		508 (M + H)
891		508 (M + H)

P-115		
892		551 (M + H)
893		506 (M + H)
894		537 (M + H)
895		548 (M + H)
896		570 (M + H)

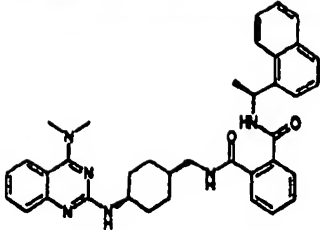
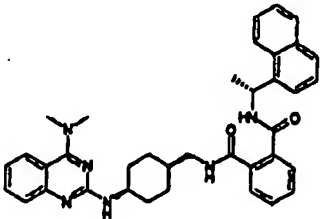
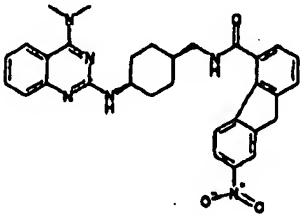
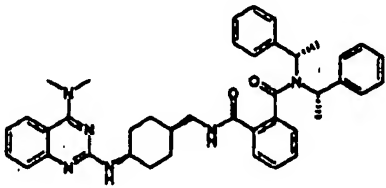
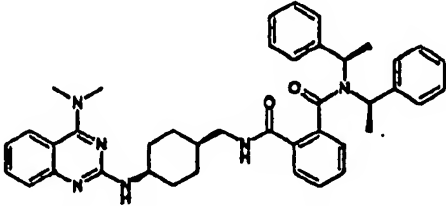
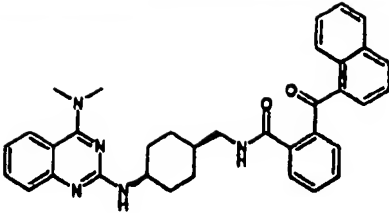
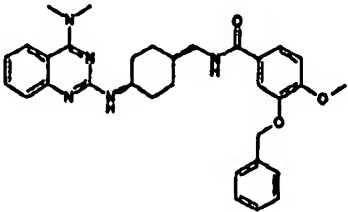
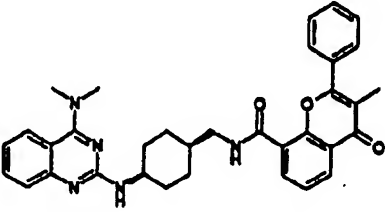
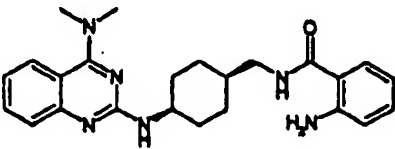
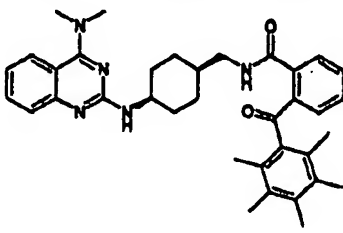
APPEALS		
897		601 (M+H)
898		601 (M+H)
899		537 (M+H)
900		655 (M+H)
901		655 (M+H)

Table 1		
902		558 (M + H)
903		540 (M + H)
904		562 (M + H)
905		419 (M + H)
906		578 (M + H)

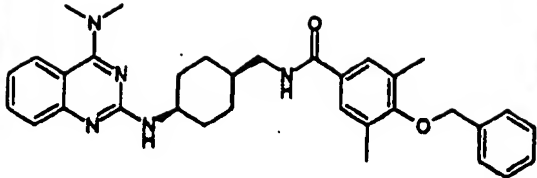
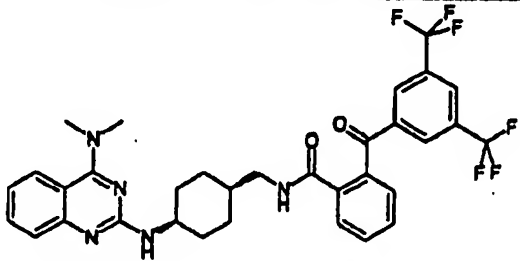
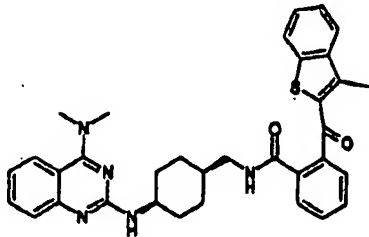
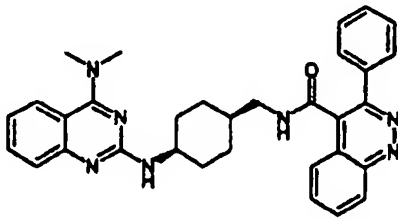
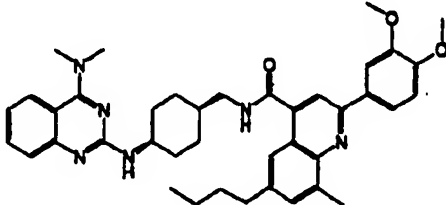
PCMS		
907		538 (M + H)
908		644 (M + H)
909		578 (M + H)
910		532 (M + H)
911		661 (M + H)

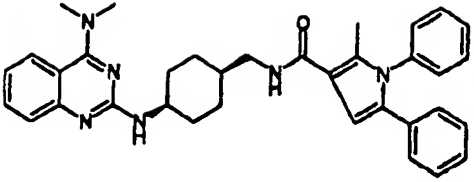
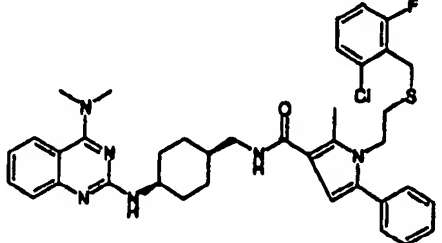
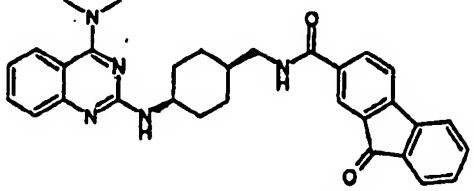
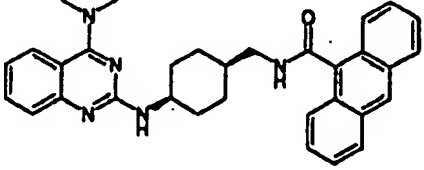
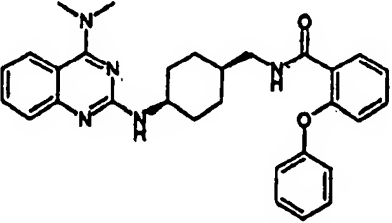
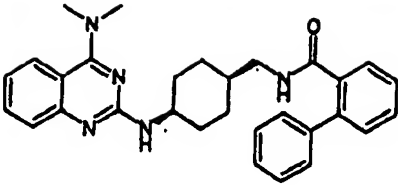
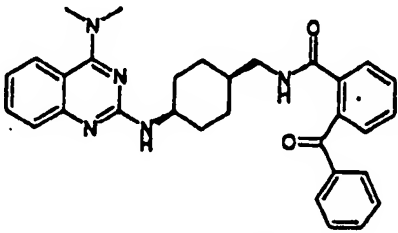
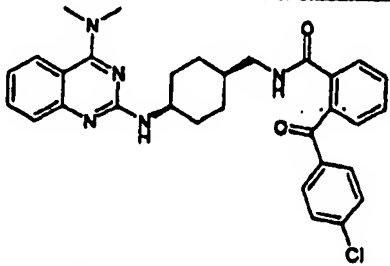
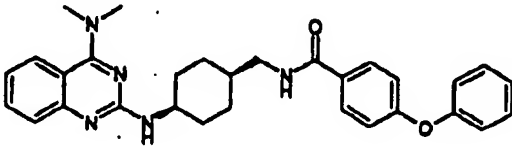
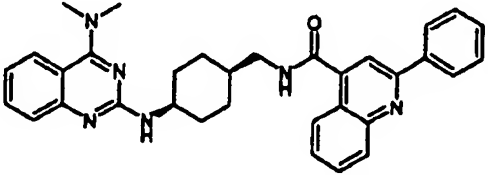
Table 1		
Compound	Chemical Structure	Mass (M+H)
912		559 (M+H)
913		685 (M+H)
914		506 (M+H)
915		504 (M+H)
916		496 (M+H)

Table 1		
Compound	Chemical Structure	Mass (M + H)
917		480 (M + H)
918		508 (M + H)
919		542 (M + H)
920		496 (M + H)
921		531 (M + H)

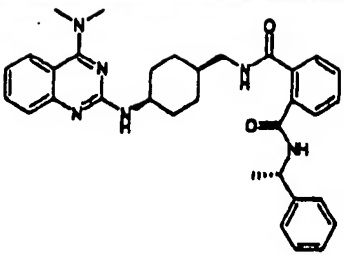
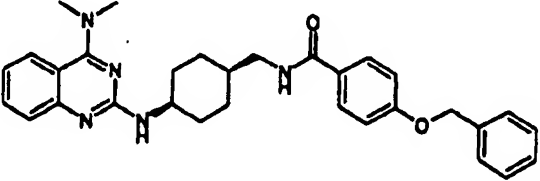
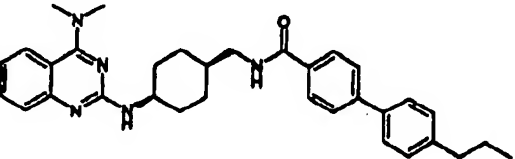
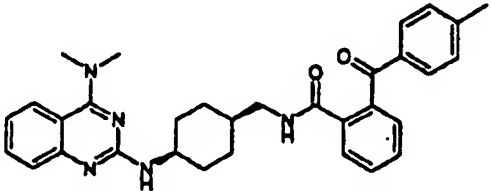
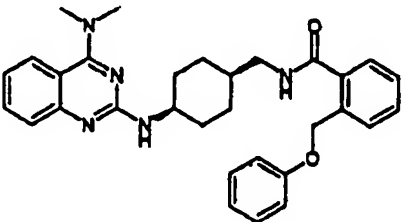
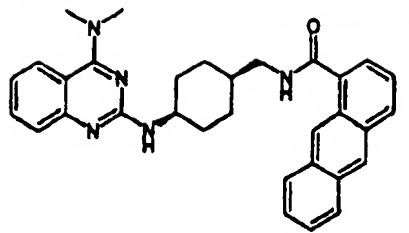
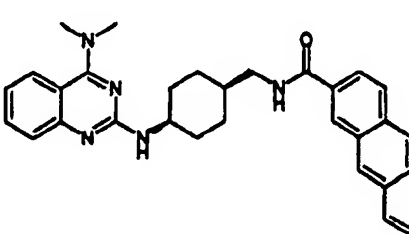
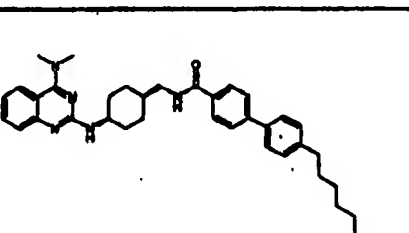
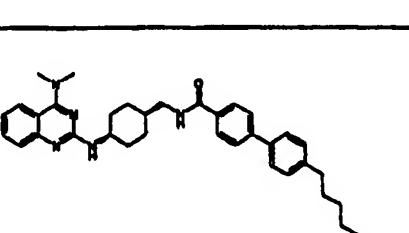
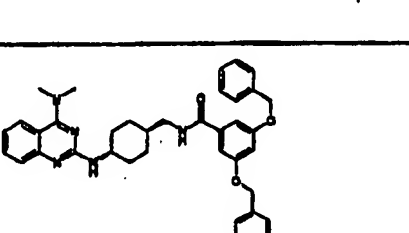
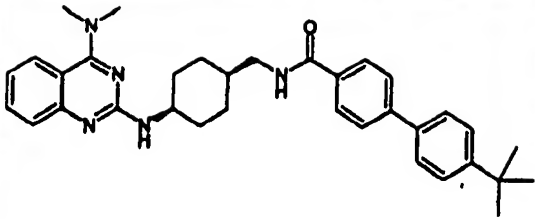
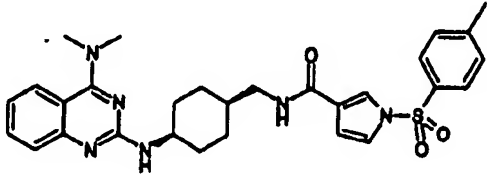
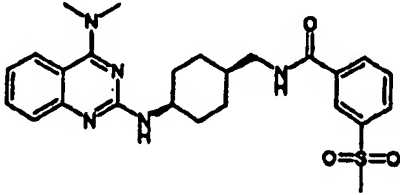
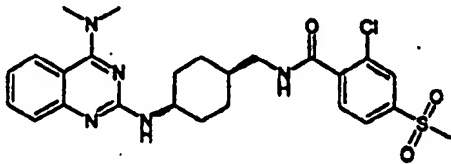
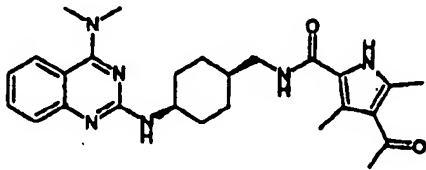
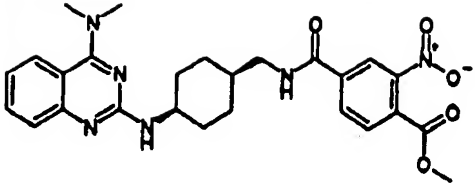
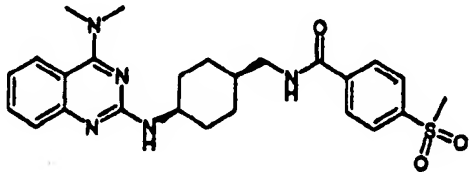
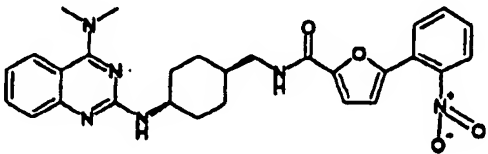
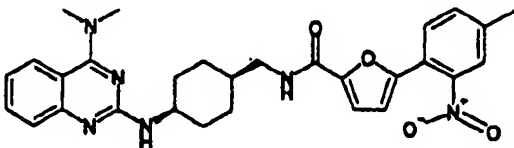
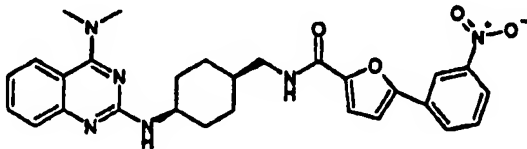
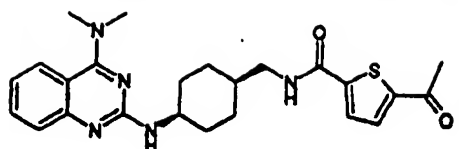
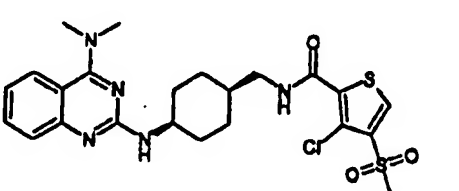
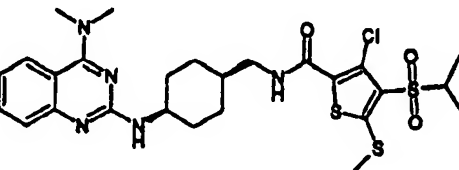
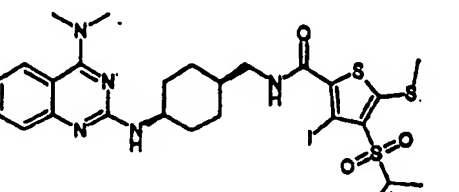
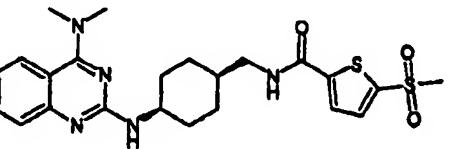
GEMS		
922		551 (M + H)
923		510 (M + H)
924		522 (M + H)
925		522 (M + H)
926		510 (M + H)



Table 1		
Compound	Chemical Structure	Mass (M+H)
927		504 (M+H)
928		504 (M+H)
929		578 (M+H)
930		564 (M+H)
931		616 (M+H)

932		536 (M + H)
933		547 (M + H)
934		482 (M + H)
935		516 (M + H)
936		463 (M + H)

PC MS		
937		507 (M + H)
938		482 (M + H)
939		515 (M + H)
940		529 (M + H)
941		515 (M + H)

2c-11		
942		452 (M + H)
943		522 (M + H)
944		596 (M + H)
945		688 (M + H)
946		488 (M + H)

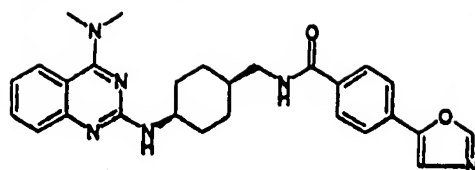
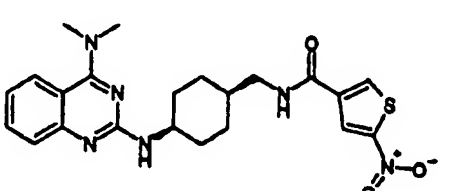
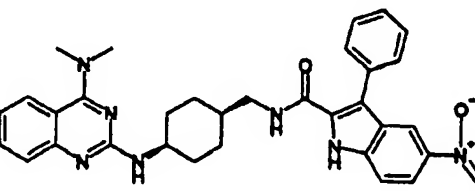
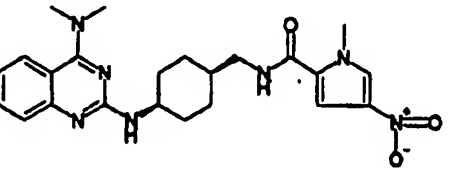
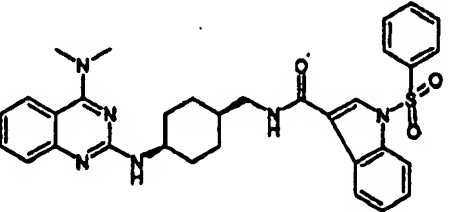
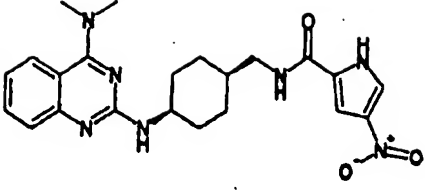
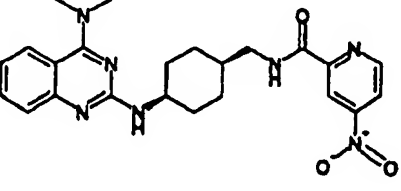
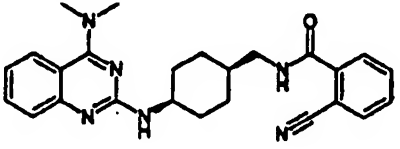
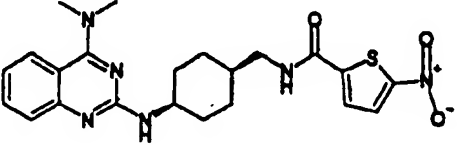
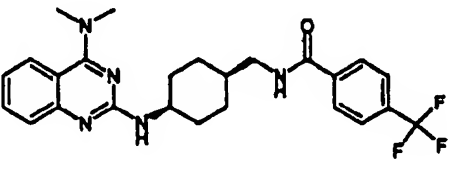
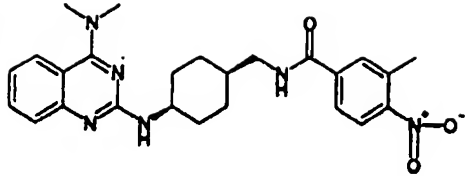
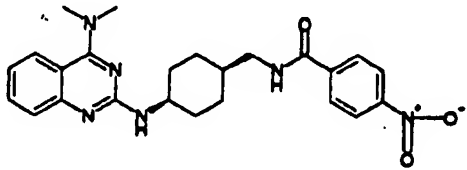
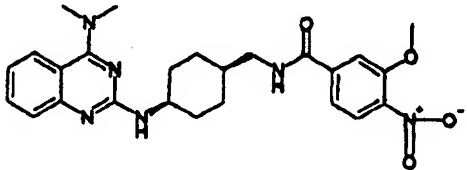
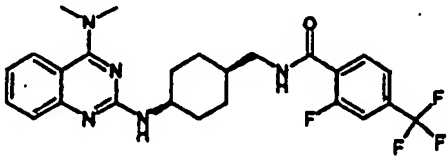
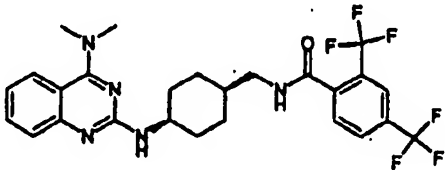
947		471 (M + H)
948		455 (M + H)
949		564 (M + H)
950		452 (M + H)
951		583 (M + H)

Table 1		
952		438 (M + H)
953		450 (M + H)
954		429 (M + H)
955		455 (M + H)
956		472 (M + H)

957		463 (M + H)
958		449 (M + H)
959		479 (M + H)
960		490 (M + H)
961		540 (M + H)

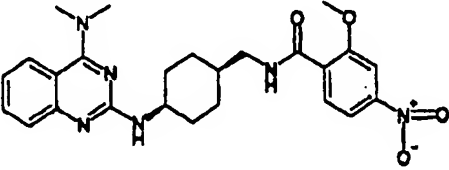
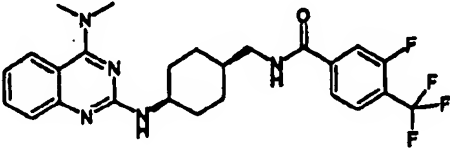
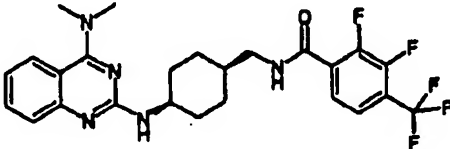
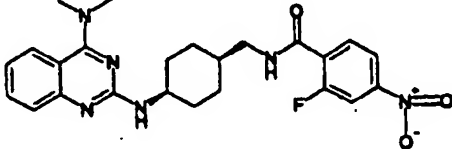
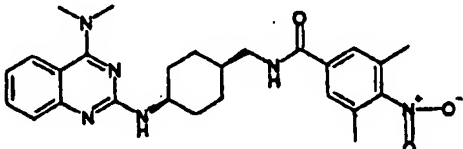
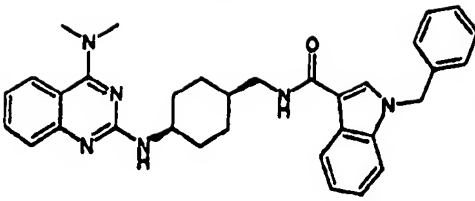
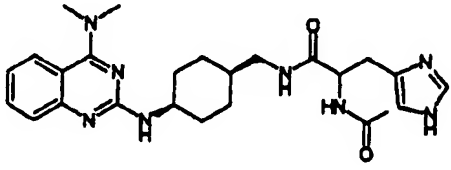
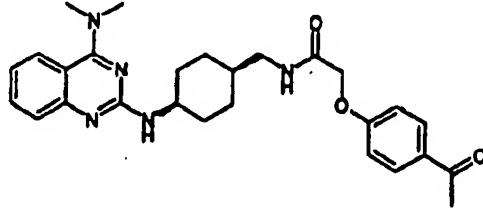
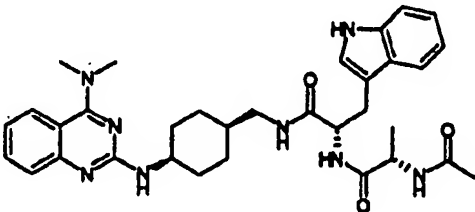
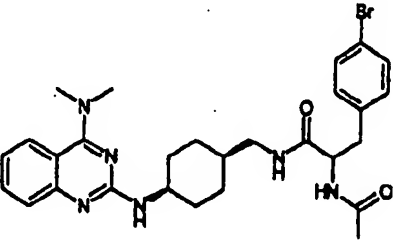
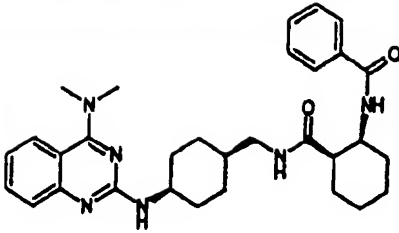
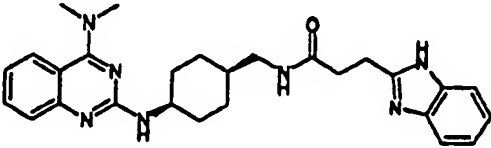
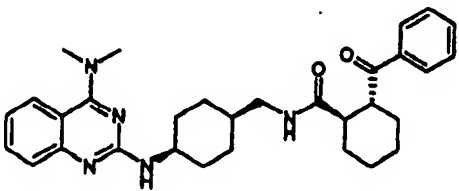
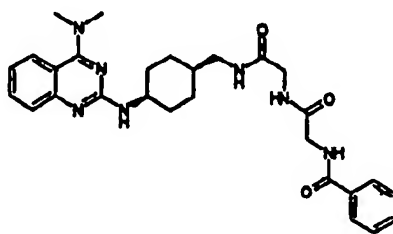
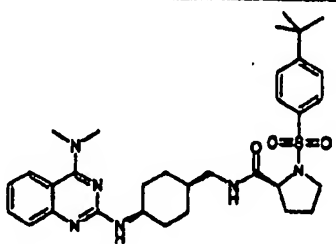
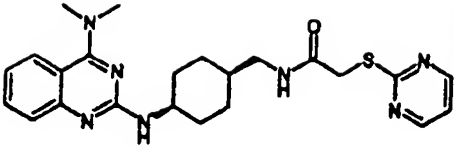
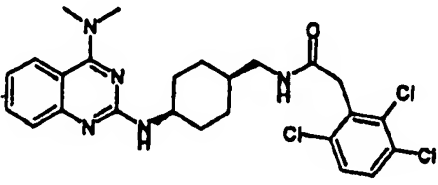
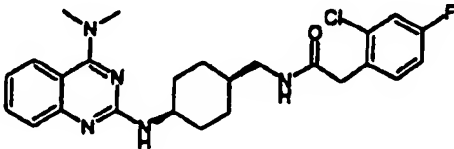
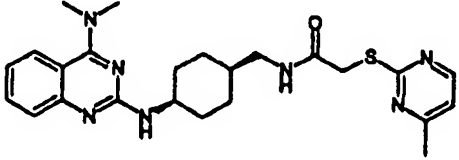
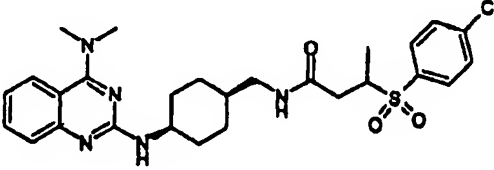
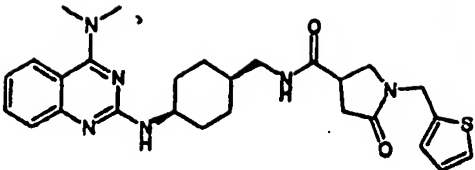
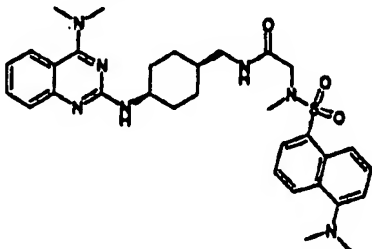
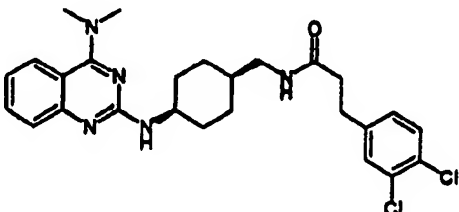
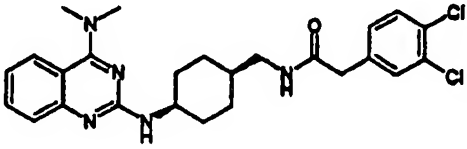
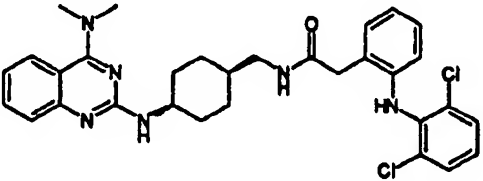
962		479 (M + H)
963		490 (M + H)
964		508 (M + H)
965		467 (M + H)
966		477 (M + H)

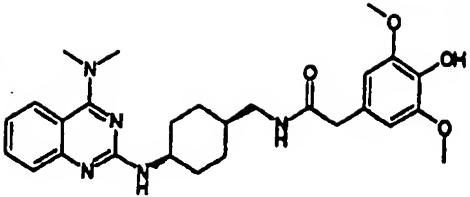
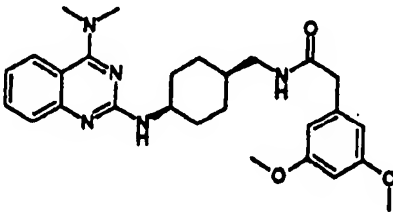
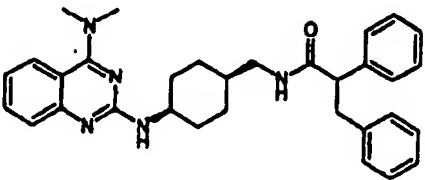
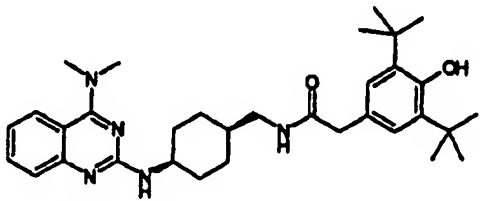
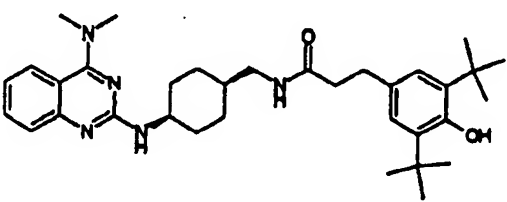


Table 1		
967		533 (M + H)
968		479 (M + H)
969		476 (M + H)
970		599 (M + H)
971		567 (M + H)

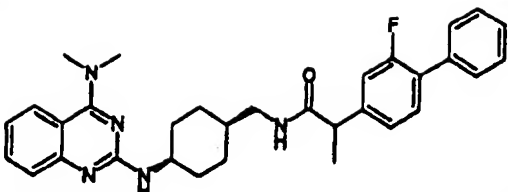
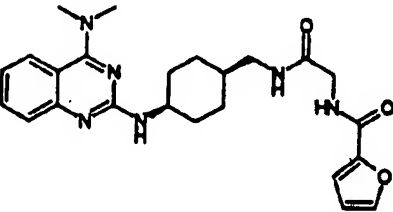
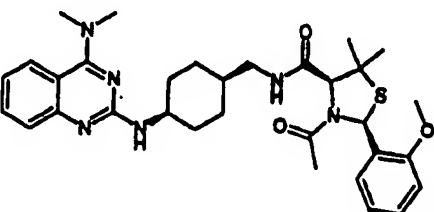
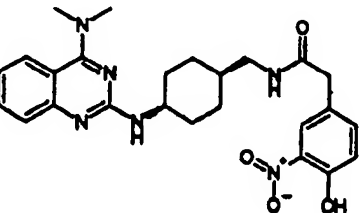
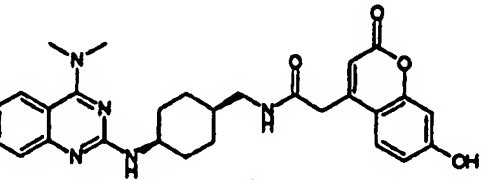
PG-MS		
972		529 (M + H)
973		472 (M + H)
974		514 (M + H)
975		518 (M + H)
976		593 (M + H)

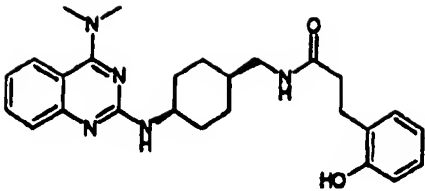
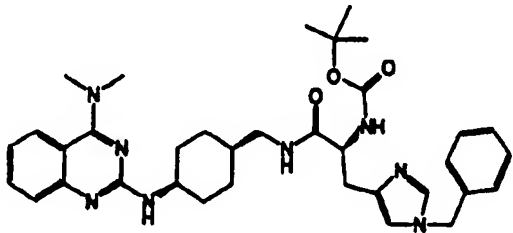
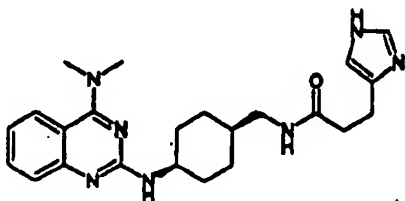
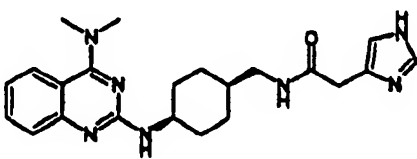
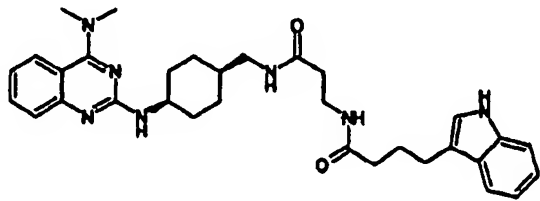
977		452 (M + H)
978		520 (M + H)
979		470 (M + H)
980		466 (M + H)
981		544 (M + H)

982		507 (M + H)
983		604 (M + H)
984		500 (M + H)
985		486 (M + H)
986		577 (M + H)

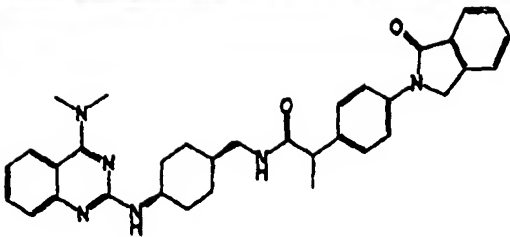
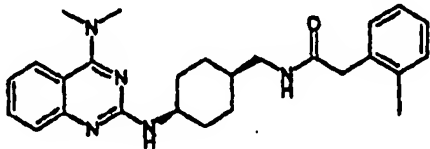
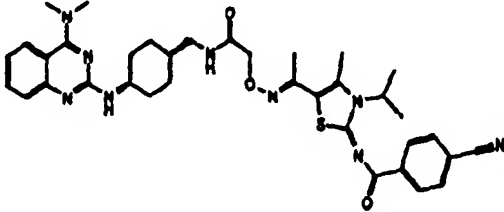
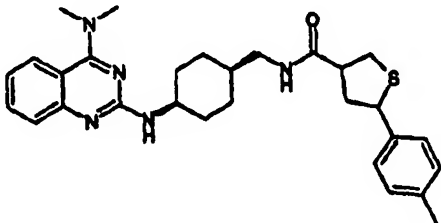
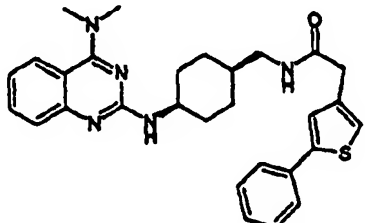
987		494 (M + H)
988		478 (M + H)
989		508 (M + H)
990		546 (M + H)
991		560 (M + H)

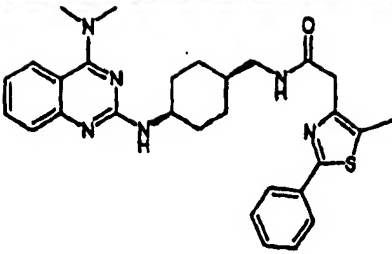
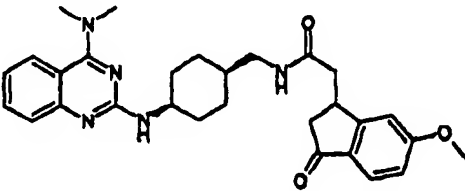
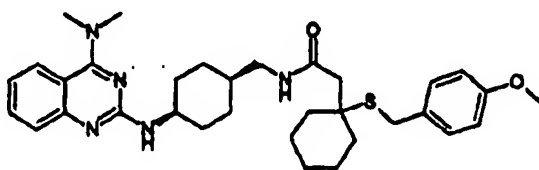
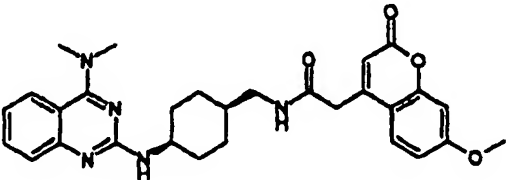
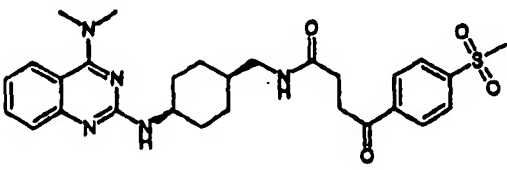


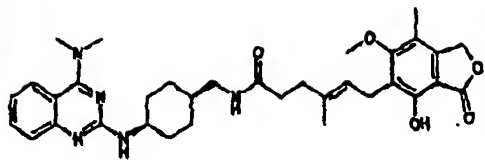
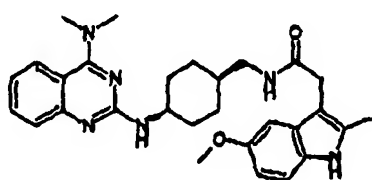
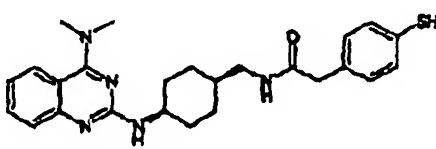
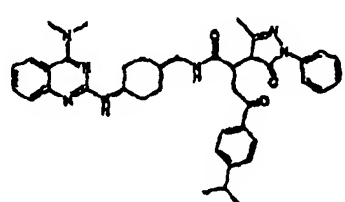
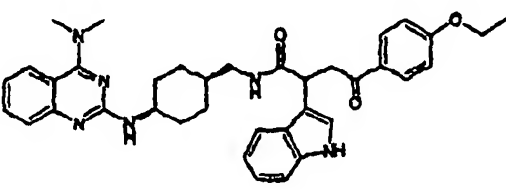
997		526 (M + H)
998		451 (M + H)
999		591 (M + H)
1000		479 (M + H)
1001		502 (M + H)

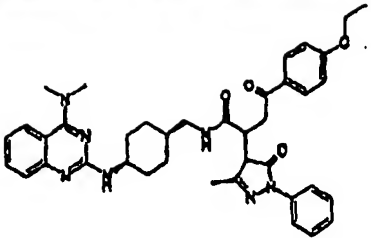
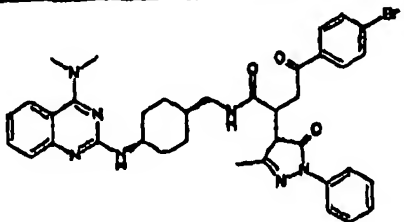
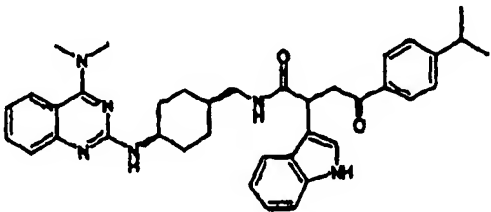
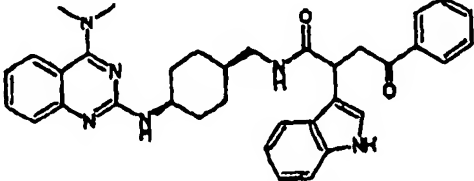
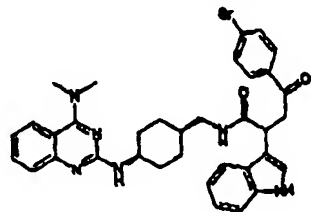
1002		448 (M + H)
1003		627 (M + H)
1004		422 (M + H)
1005		408 (M + H)
1006		556 (M + H)

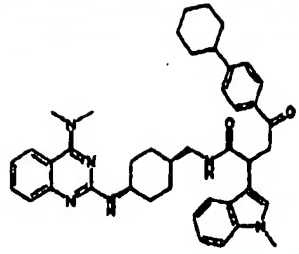
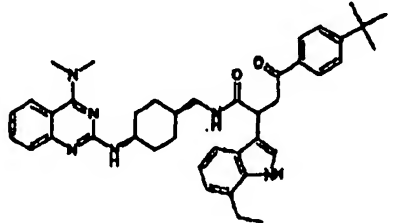
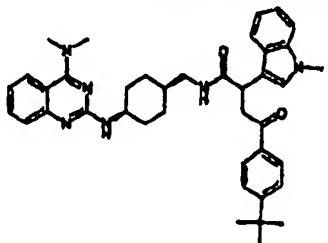
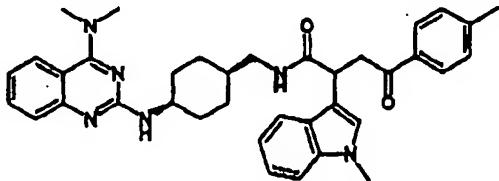
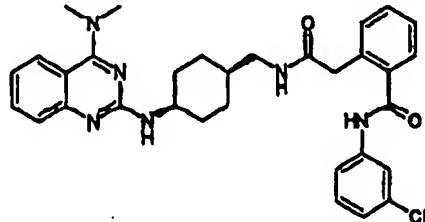


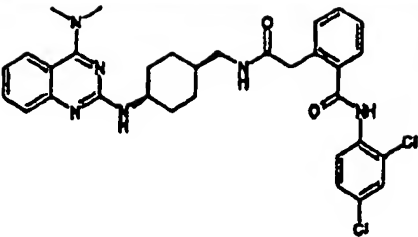
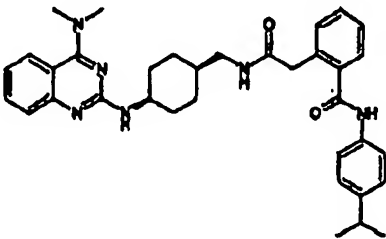
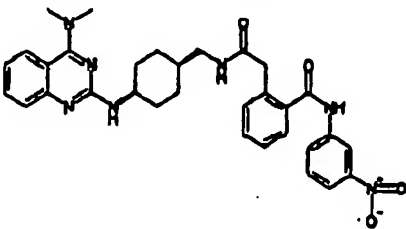
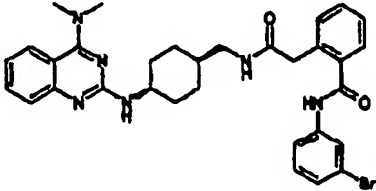
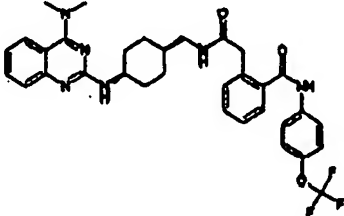
1007		563 (M + H)
1008		544 (M + H)
1009		682 (M + H)
1010		504 (M + H)
1011		500 (M + H)

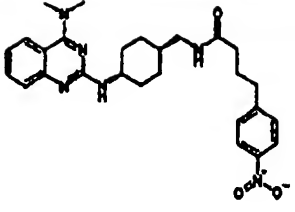
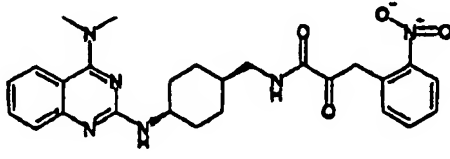
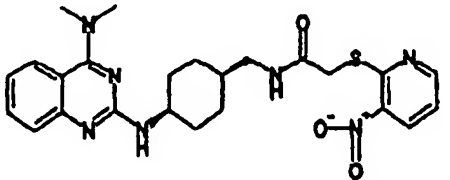
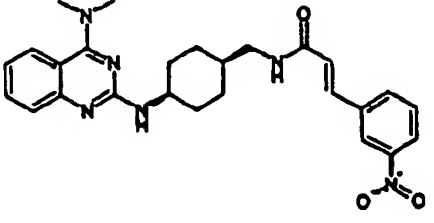
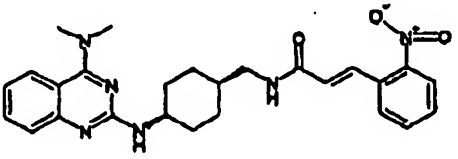
1012		515 (M + H)
1013		502 (M + H)
1014		576 (M + H)
1015		516 (M + H)
1016		538 (M + H)

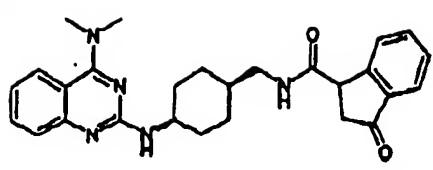
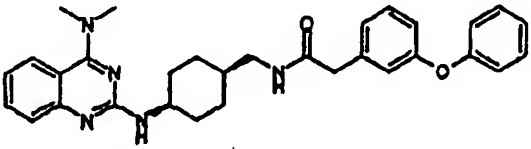
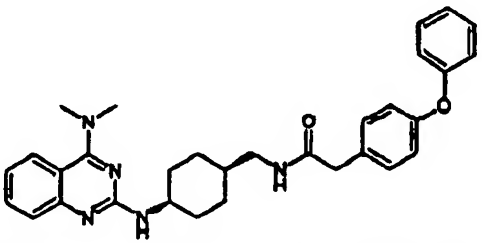
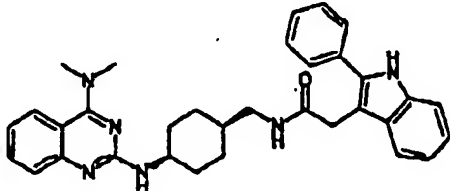
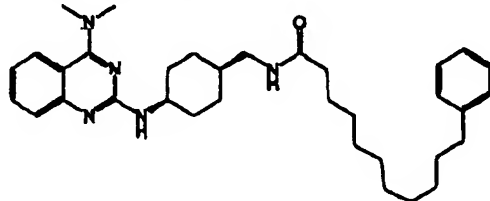
1017		602 (M + H)
1018		501 (M + H)
1019		450 (M + H)
1020		674 (M + H)
1021		619 (M + H)

1022		676 (M + H)
1023		710 (M + H)
1024		617 (M + H)
1025		575 (M + H)
1026		653 (M + H)

1027		671 (M+H)
1028		659 (M+H)
1029		645 (M+H)
1030		603 (M+H)
1031		571 (M+H)

1032		605 (M + H)
1033		579 (M + H)
1034		582 (M + H)
1035		615 (M + H)
1036		621 (M + H)

1037		491 (M+H)
1038		491 (M+H)
1039		496 (M+H)
1040		475 (M+H)
1041		475 (M+H)

1042		458 (M+H)
1043		510 (M+H)
1044		510 (M+H)
1045		533 (M+H)
1046		544 (M+H)



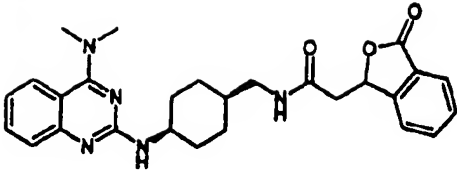
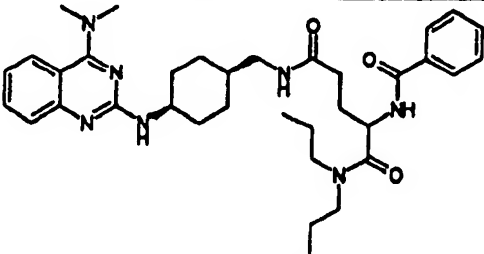
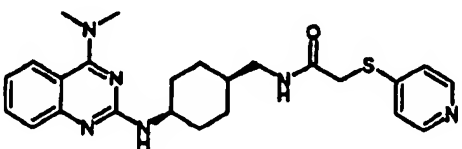
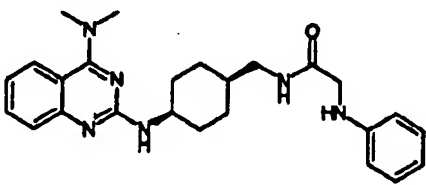
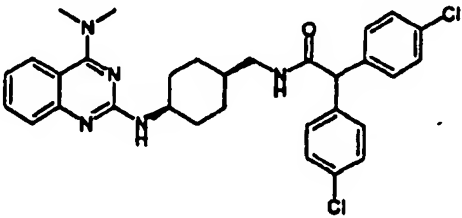
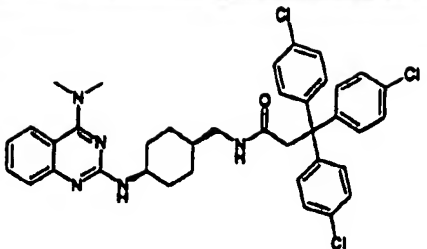
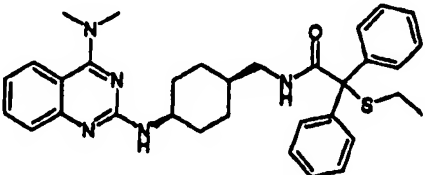
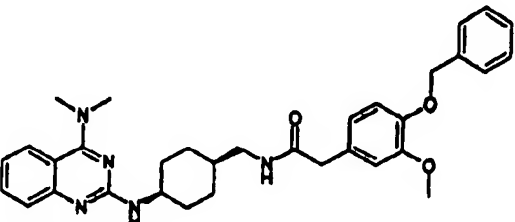
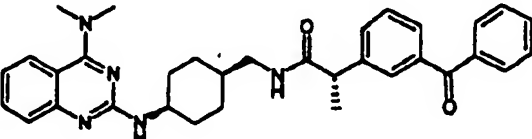
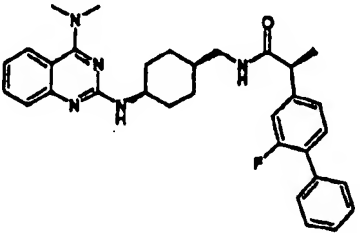
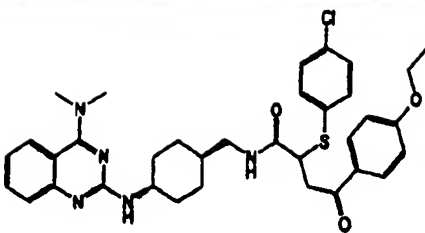
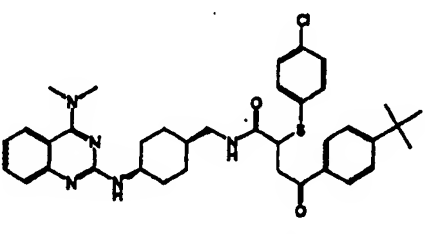
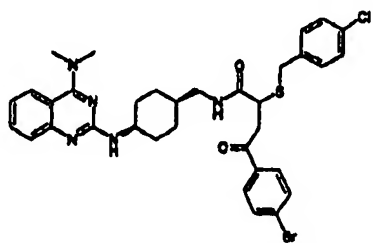
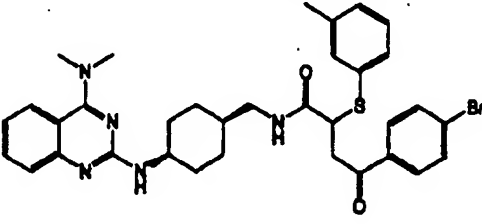
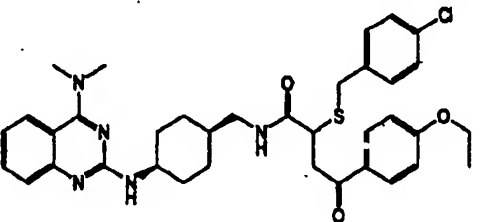
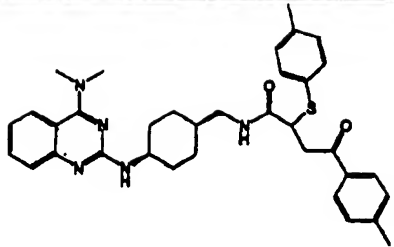
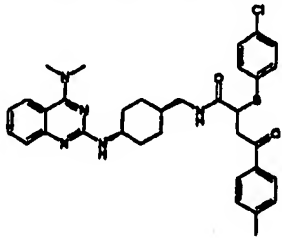
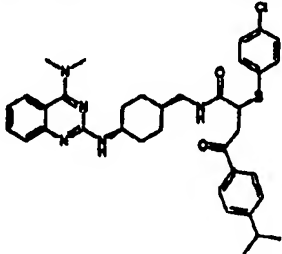
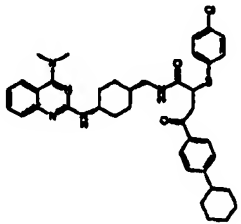
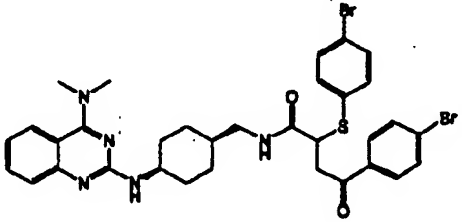
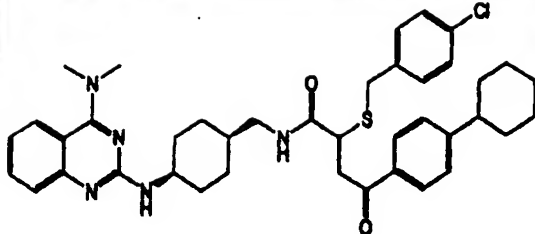
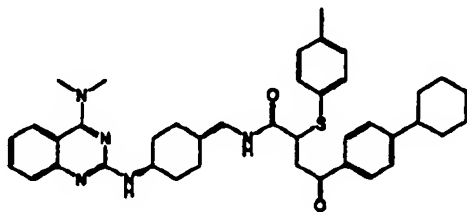
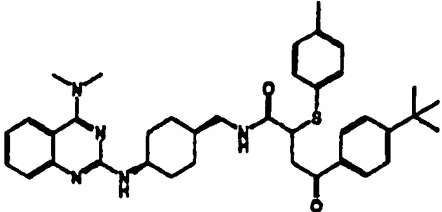
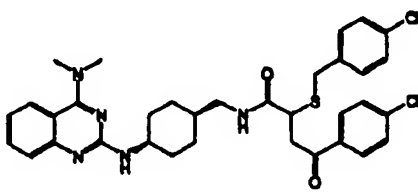
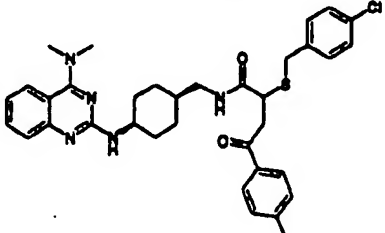
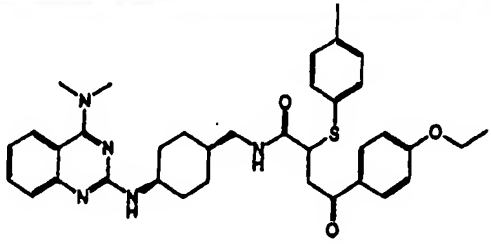
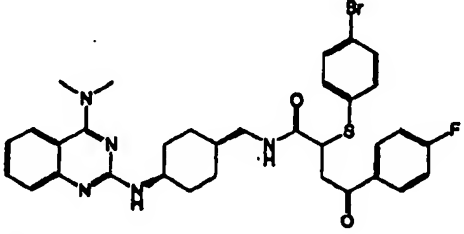
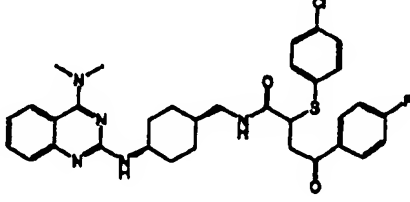
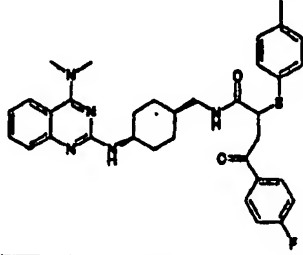
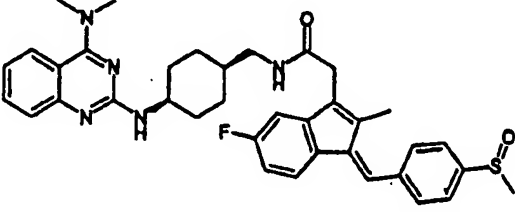
LC/MS		
1047		474 (M + H)
1048		616 (M + H)
1049		451 (M + H)
1050		433 (M + H)
1051		562 (M + H)

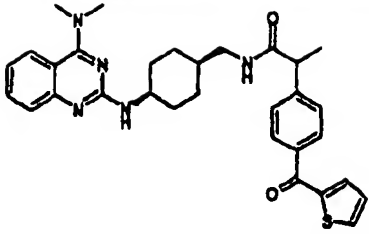
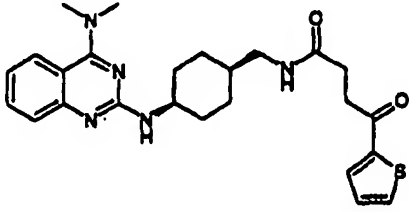
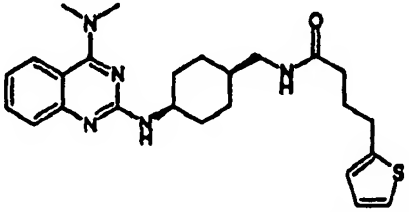
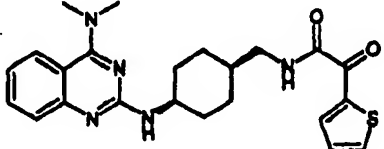
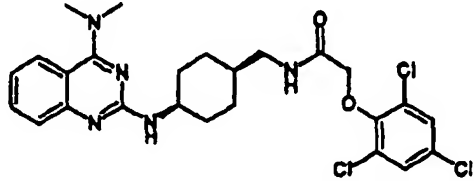
Table 1		
1052		686 (M + H)
1053		554 (M + H)
1054		554 (M + H)
1055		536 (M + H)
1056		526 (M + H)

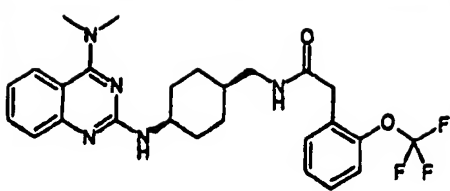
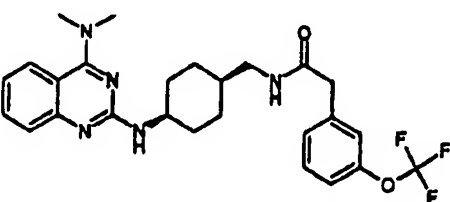
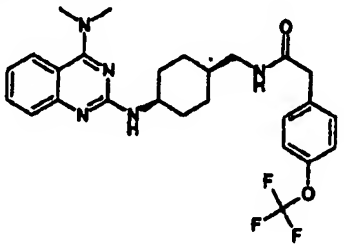
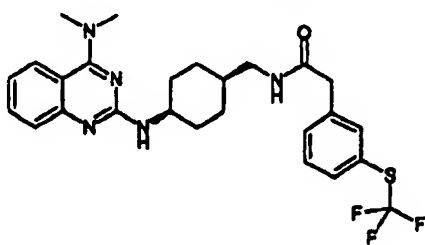
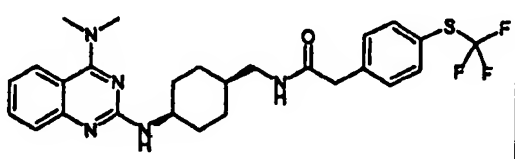
1057		646 (M + H)
1058		658 (M + H)
1059		694 (M + H)
1060		660 (M + H)
1061		660 (M + H)

1062		596 (M + H)
1063		616 (M + H)
1064		644 (M + H)
1065		684 (M + H)
1066		724 (M + H)

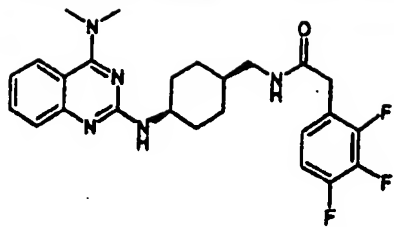
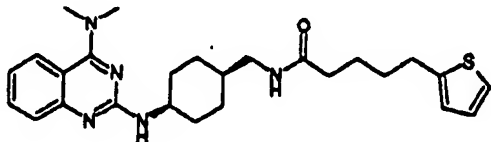
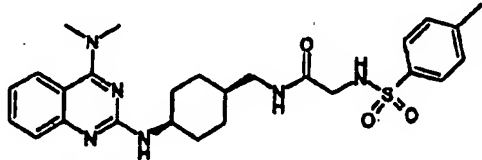
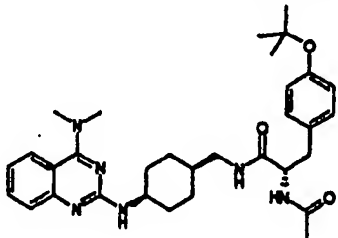
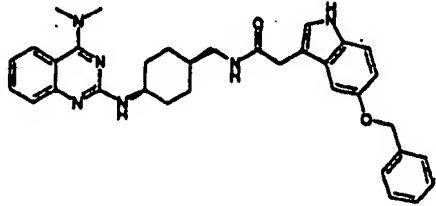
1067		698 (M + H)
1068		664 (M + H)
1069		638 (M + H)
1070		650 (M + H)
1071		630 (M + H)

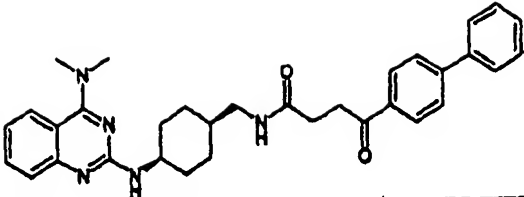
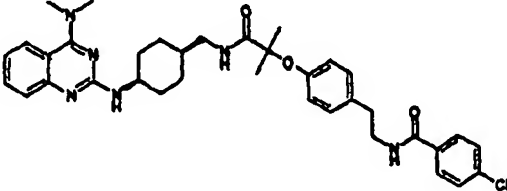
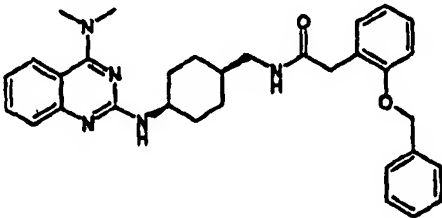
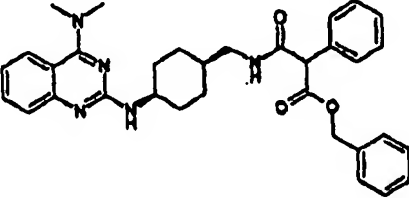
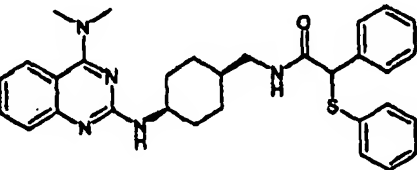
1072		626 (M + H)
1073		664 (M + H)
1074		620 (M + H)
1075		600 (M + H)
1076		638 (M + H)

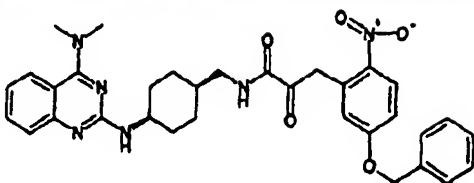
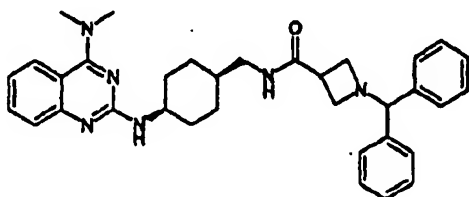
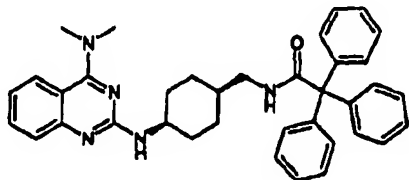
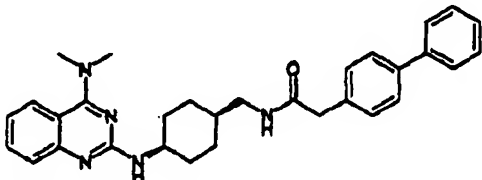
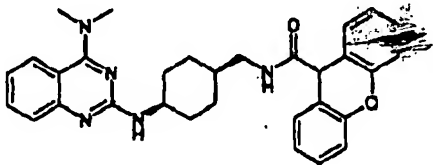
1077		542 (M + H)
1078		466 (M + H)
1079		452 (M + H)
1080		438 (M + H)
1081		536 (M + H)

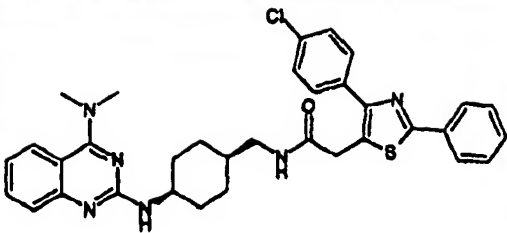
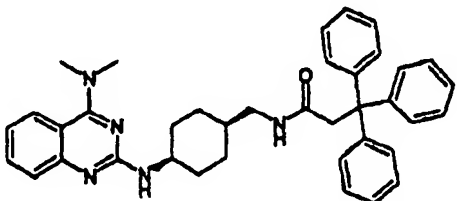
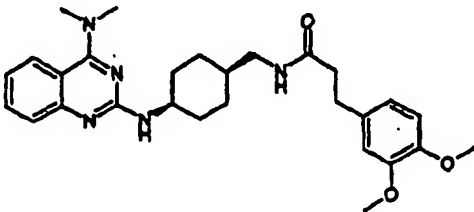
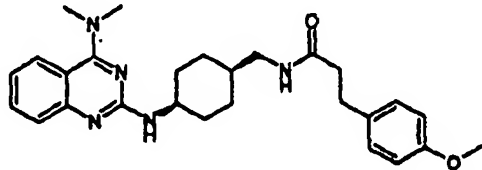
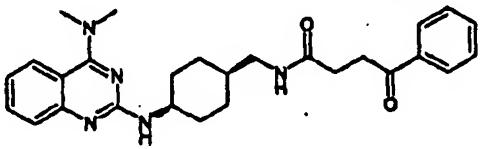
1082		502 (M + H)
1083		502 (M + H)
1084		502 (M + H)
1085		518 (M + H)
1086		518 (M + H)



1087		472 (M + H)
1088		466 (M + H)
1089		511 (M + H)
1090		561 (M + H)
1091		563 (M + H)

PGI-5		
1092		536 (M + H)
1093		643 (M + H)
1094		524 (M + H)
1095		552 (M + H)
1096		526 (M + H)

1097		597 (M + H)
1098		549 (M + H)
1099		570 (M + H)
1100		494 (M + H)
1101		508 (M + H)

		LC/MS
1102		611 (M + H)
1103		584 (M + H)
1104		492 (M + H)
1105		462 (M + H)
1106		460 (M + H)

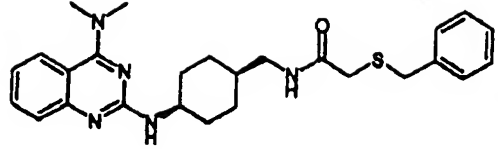
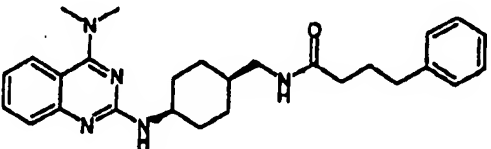
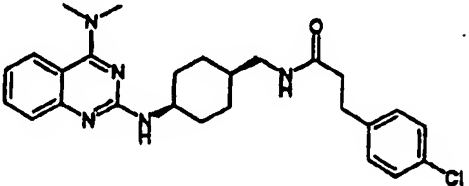
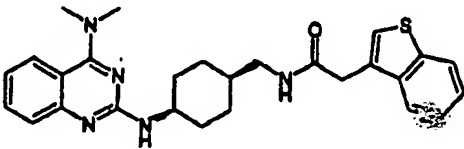
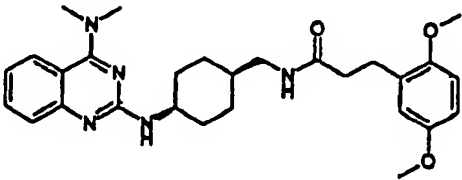
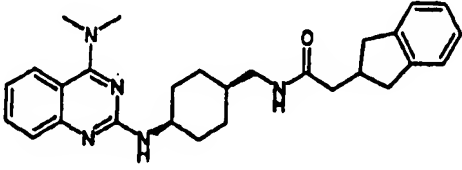
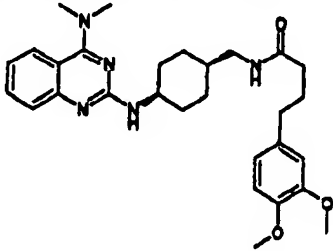
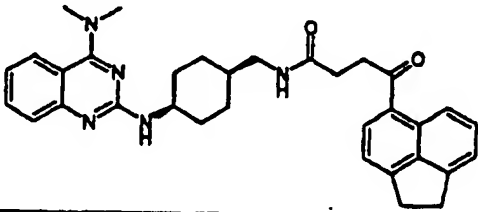
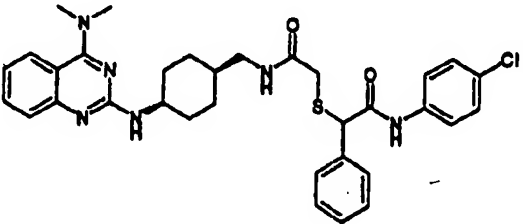
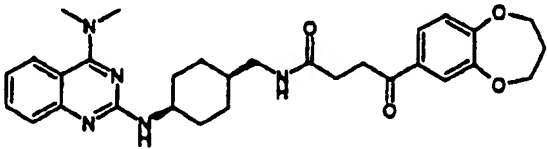
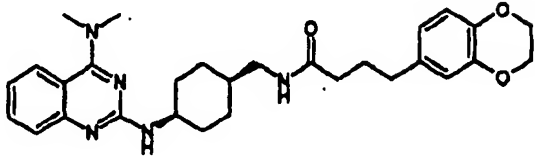
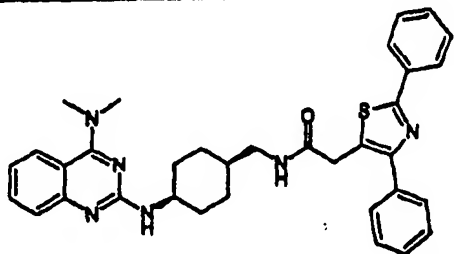
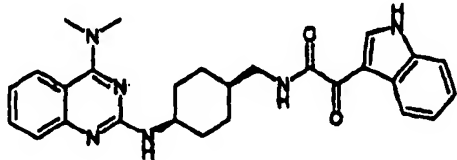
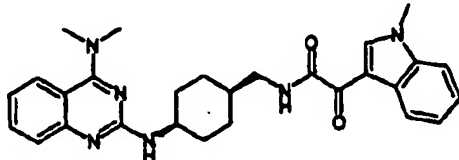
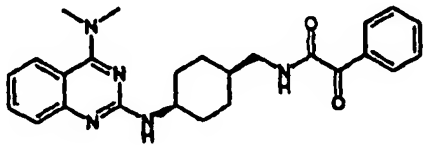
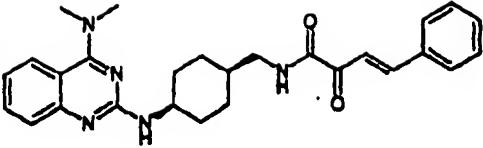
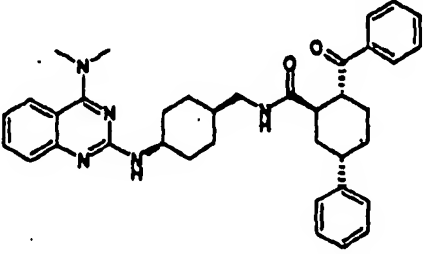
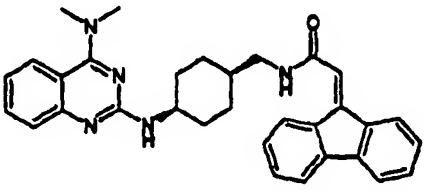
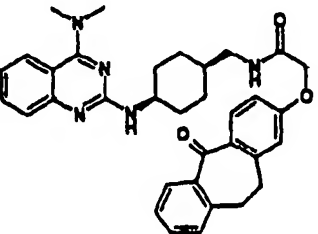
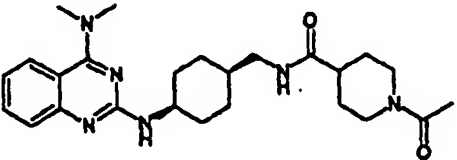
1107		464 (M + H)
1108		446 (M + H)
1109		466 (M + H)
1110		474 (M + H)
1111		492 (M + H)

Table 1		
1112		458 (M + H)
1113		506 (M + H)
1114		536 (M + H)
1115		617 (M + H)
11f6		532 (M + H)

1117		504 (M + H)
1118		577 (M + H)
1119		471 (M + H)
1120		485 (M + H)
1121		432 (M + H)

1122		458 (M + H)
1123		590 (M + H)
1124		504 (M + H)
1125		564 (M + H)
1126		453 (M + H)



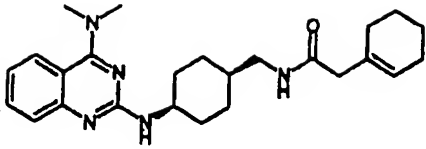
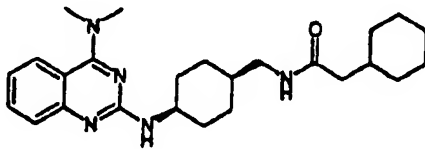
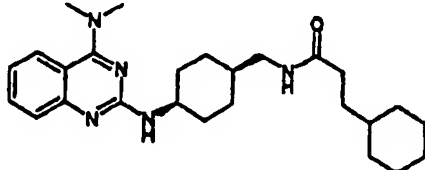
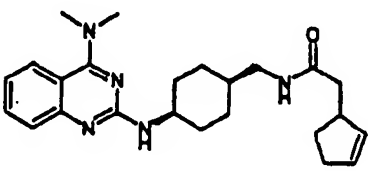
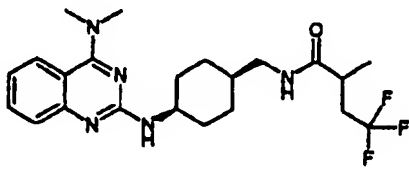
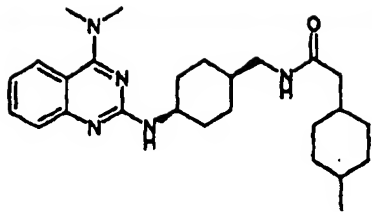
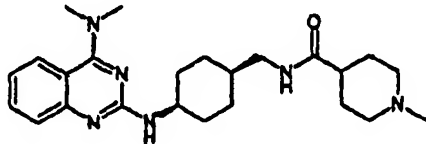
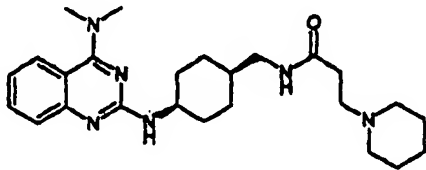
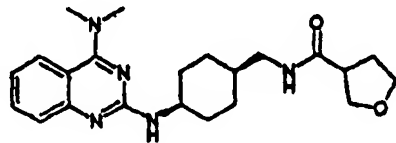
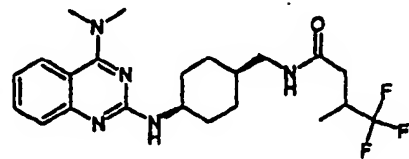
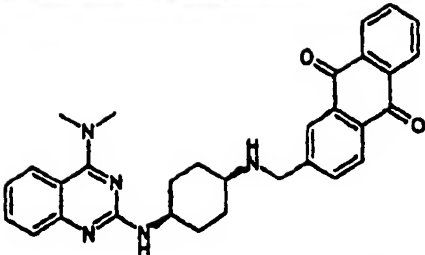
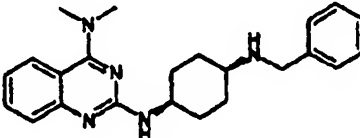
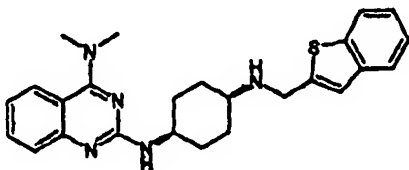
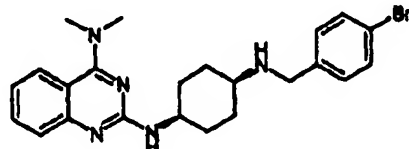
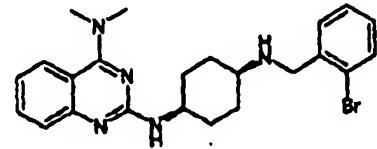
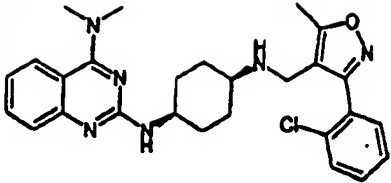
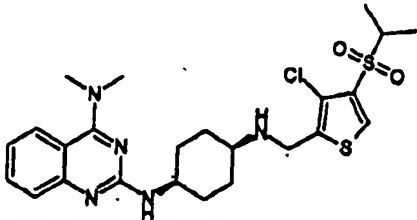
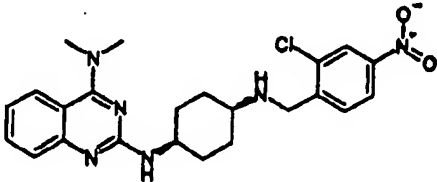
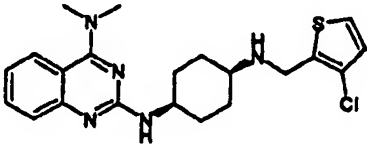
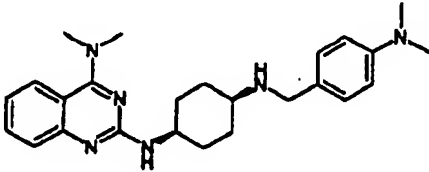
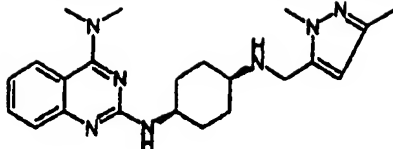
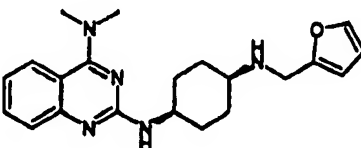
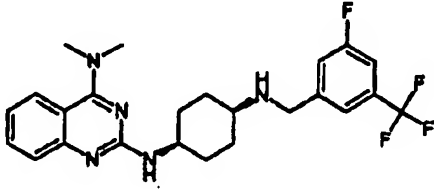
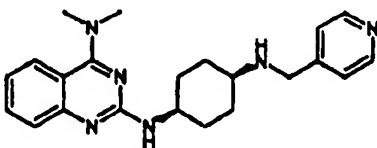
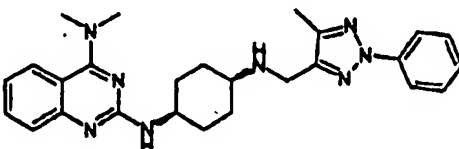
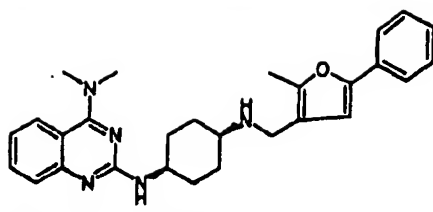
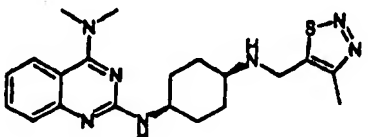
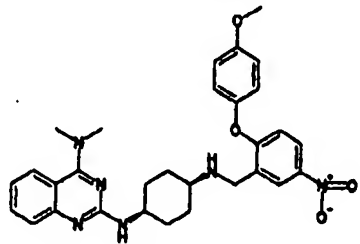
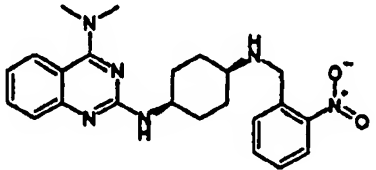
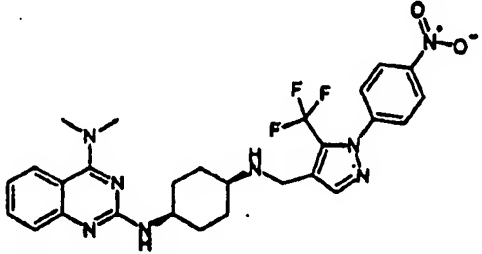
1127		422 (M + H)
1128		424 (M + H)
1129		438 (M + H)
1130		408 (M + H)
1131		438 (M + H)

Table 1		
1132		438 (M + H)
1133		425 (M + H)
1134		439 (M + H)
1135		398 (M + H)
1136		438 (M + H)

1137		506 (M + H)
1138		376 (M + H)
1139		432 (M + H)
1140		454 (M + H)
1141		454 (M + H)

GC-MS		
1142		491 (M + H)
1143		522 (M + H)
1144		455 (M + H)
1145		416 (M + H)
1146		419 (M + H)

1147		394 (M + H)
1148		366 (M + H)
1149		462 (M + H)
1150		377 (M + H)
1151		457 (M + H)

1152		456 (M + H)
1153		398 (M + H)
1154		543 (M + H)
1155		421 (M + H)
1156		555 (M + H)

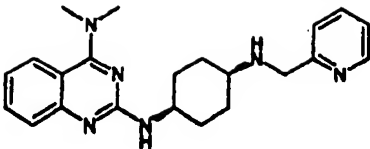
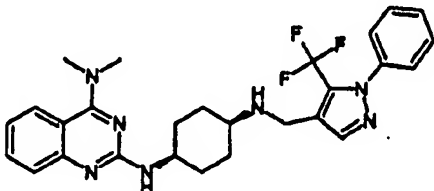
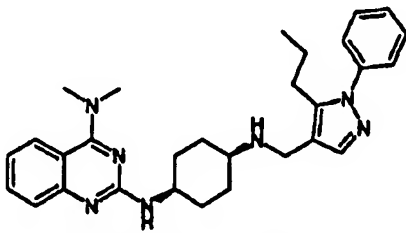
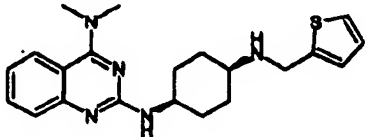
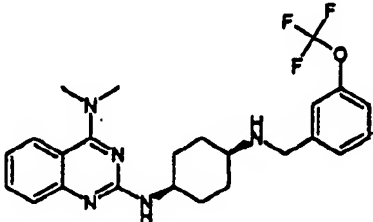
1157		377 (M + H)
1158		510 (M + H)
1159		484 (M + H)
1160		382 (M + H)
1161		460 (M + H)

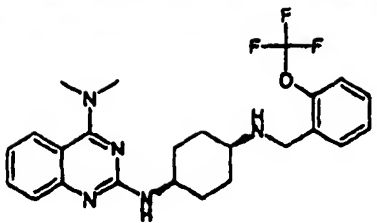
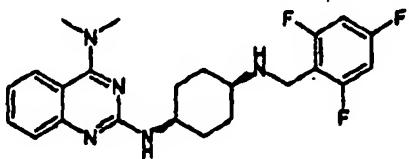
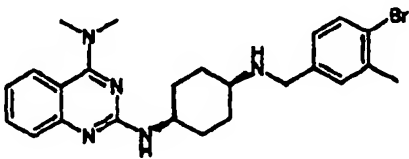
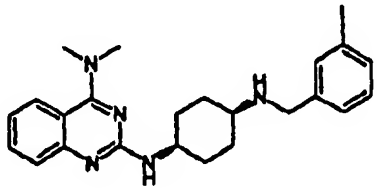
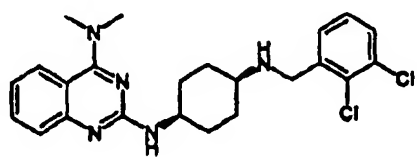
Table 1		
1162		460 (M + H)
1163		430 (M + H)
1164		468 (M + H)
1165		502 (M + H)
1166		444 (M + H)



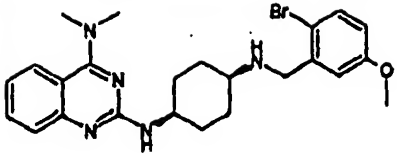
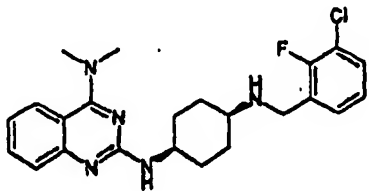
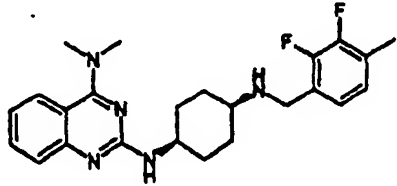
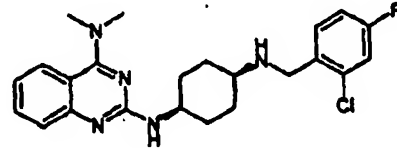
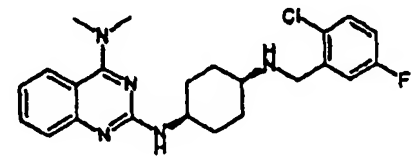
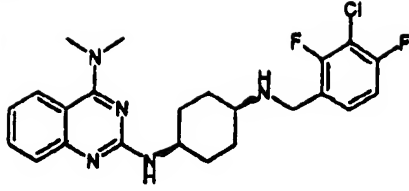
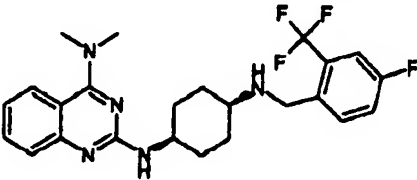
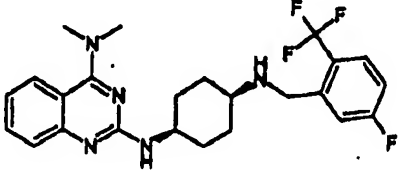
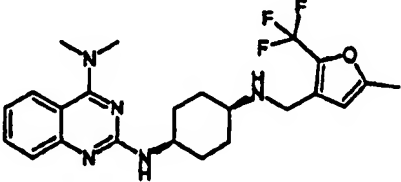
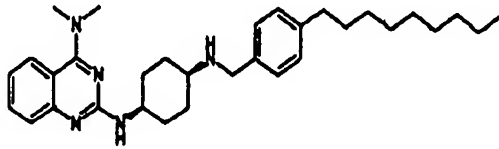
Table 1		
1167		484 (M + H)
1168		428 (M + H)
1169		426 (M + H)
1170		428 (M + H)
1171		428 (M + H)

Table 1		
1172		446 (M + H)
1173		462 (M + H)
1174		462 (M + H)
1175		448 (M + H)
1176		502 (M + H)

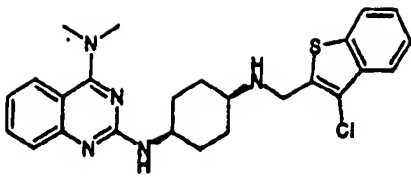
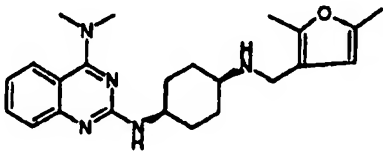
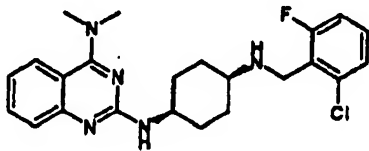
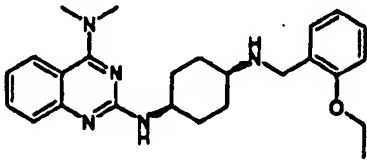
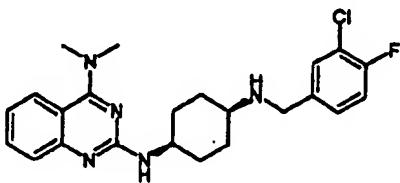
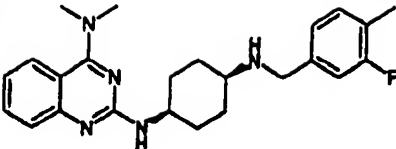
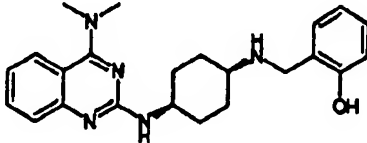
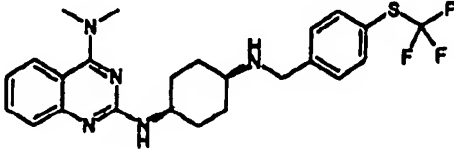
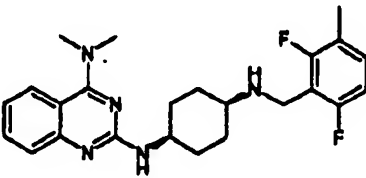
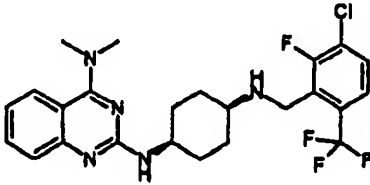
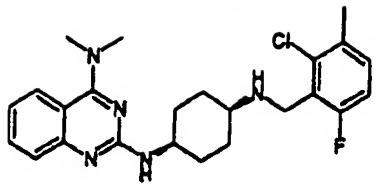
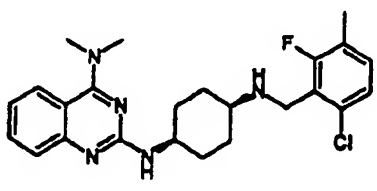
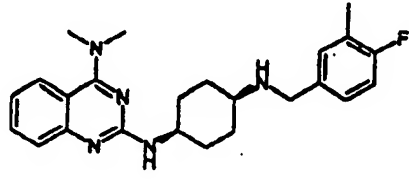
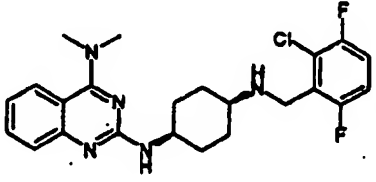
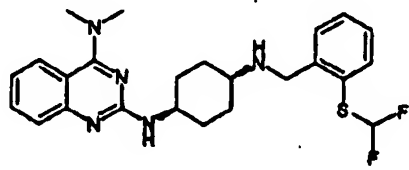
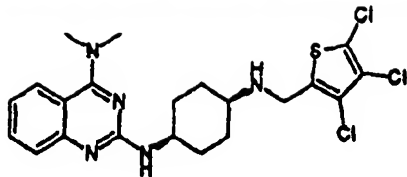
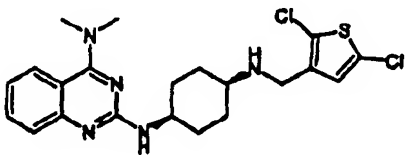
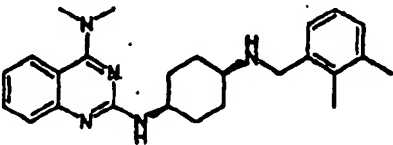
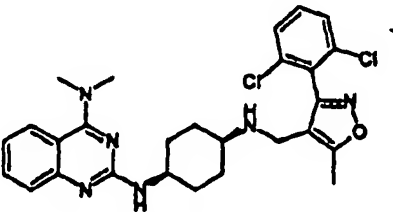
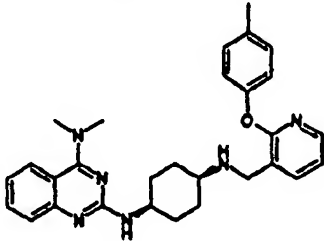
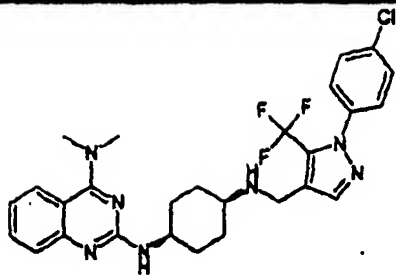
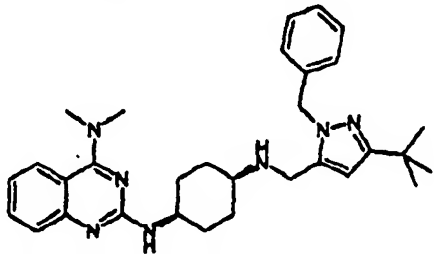
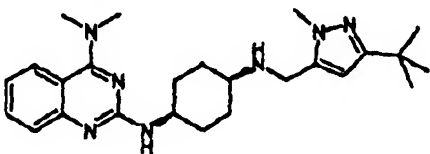
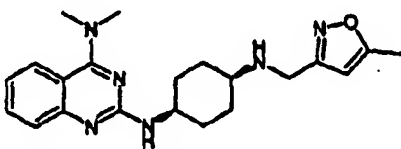
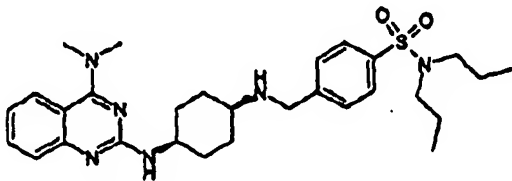
1177		466 (M + H)
1178		394 (M + H)
1179		428 (M + H)
1180		420 (M + H)
1181		428 (M + H)

Table 5		
1182		408 (M + H)
1183		392 (M + H)
1184		476 (M + H)
1185		426 (M + H)
1186		496 (M + H)

1187		442 (M + H)
1188		442 (M + H)
1189		408 (M + H)
1190		446 (M + H)
1191		458 (M + H)

1192		484 (M + H)
1193		450 (M + H)
1194		404 (M + H)
1195		525 (M + H)
1196		483 (M + H)

1197		544 (M + H)
1198		512 (M + H)
1199		436 (M + H)
1200		381 (M + H)
1201		539 (M + H)

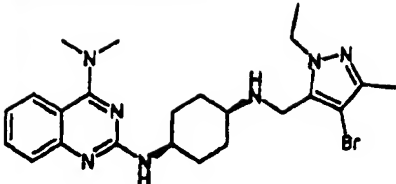
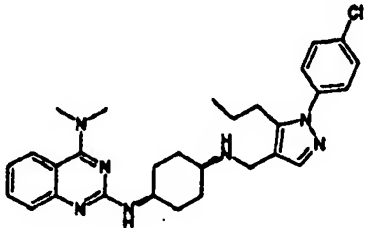
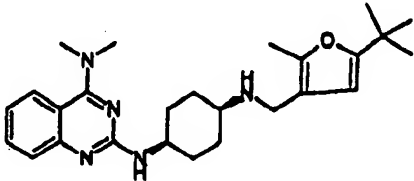
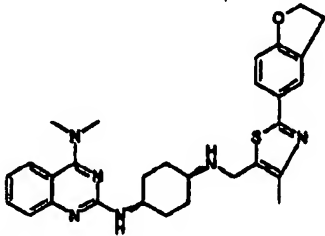
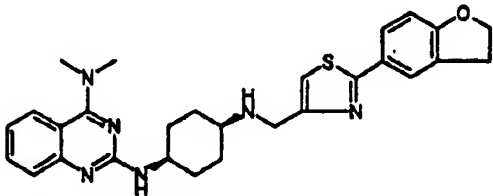
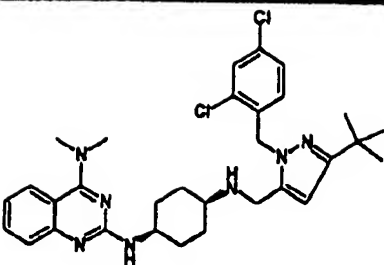
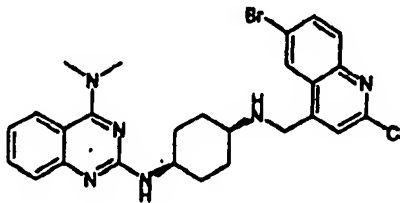
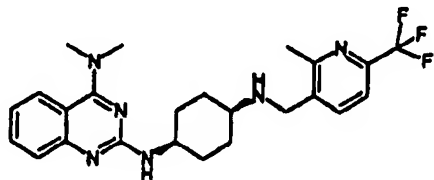
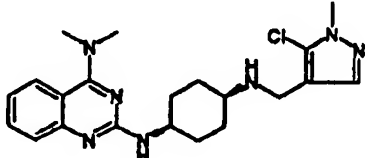
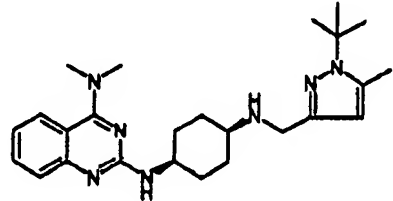
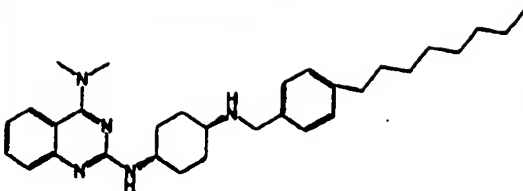
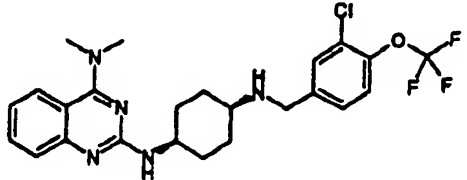
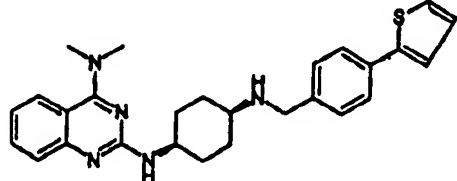
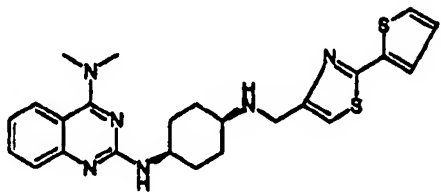
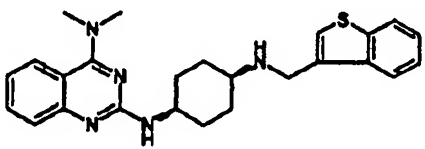
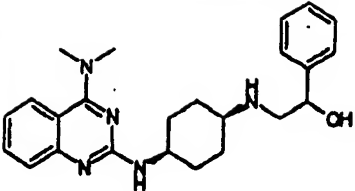
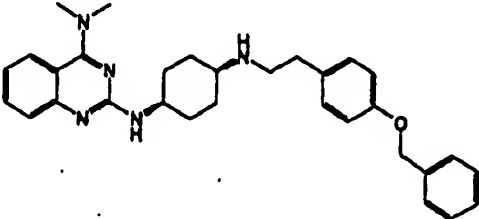
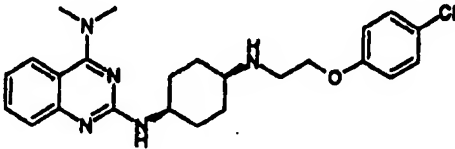
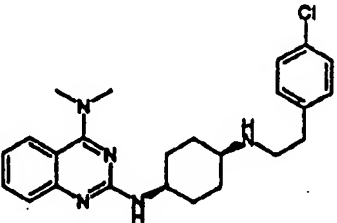
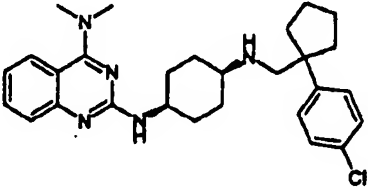
		LC-MS
1202		486 (M + H)
1203		518 (M + H)
1204		436 (M + H)
1205		515 (M + H)
1206		501 (M + H)



Table 1		
1207		580 (M + H)
1208		539 (M + H)
1209		459 (M + H)
1210		414 (M + H)
1211		436 (M + H)

POTENTIAL		
1212		488 (M + H)
1213		494 (M + H)
1214		458 (M + H)
1215		465 (M + H)
1216		432 (M + H)

1217		406 (M + H)
1218		496 (M + H)
1219		440 (M + H)
1220		424 (M + H)
1221		478 (M + H)

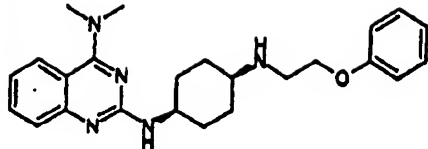
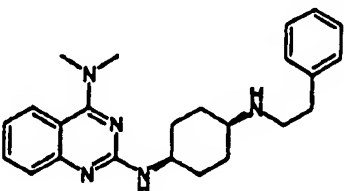
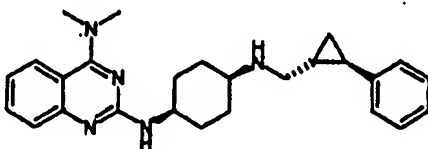
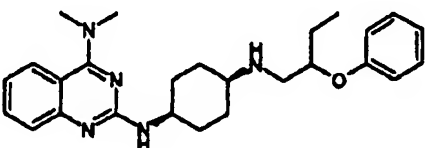
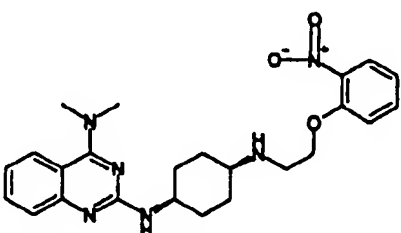
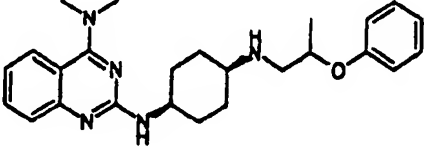
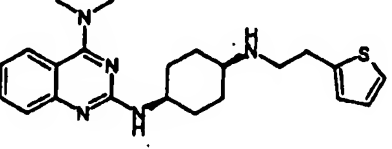
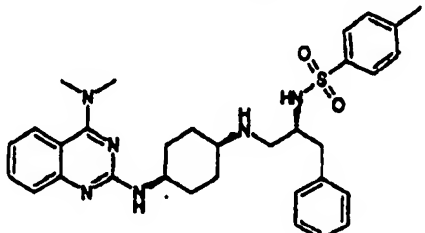
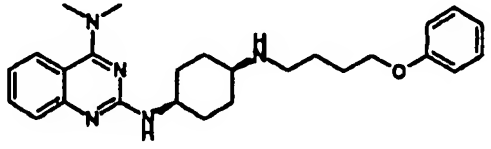
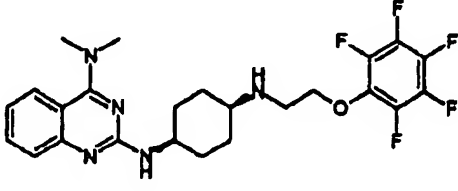
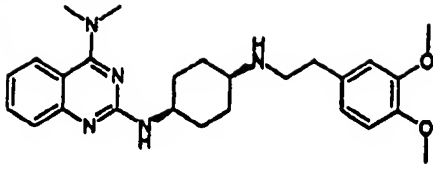
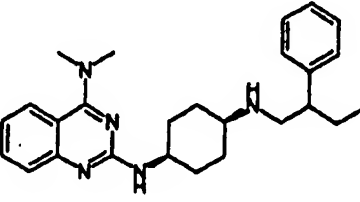
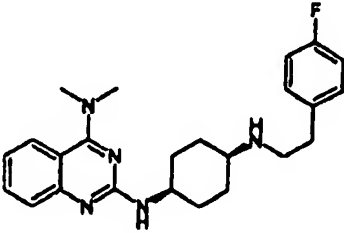
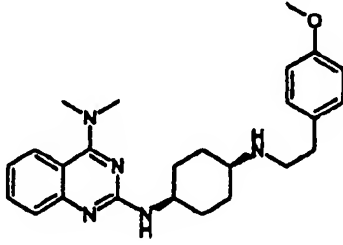
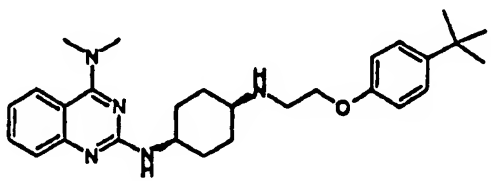
1222		406 (M + H)
1223		390 (M + H)
1224		416 (M + H)
1225		434 (M + H)
1226		451 (M + H)

Table 1		
1227		420 (M + H)
1228		396 (M + H)
1229		573 (M + H)
1230		434 (M + H)
1231		496 (M + H)

1232		450 (M + H)
1233		418 (M + H)
1234		408 (M + H)
1235		420 (M + H)
1236		462 (M + H)

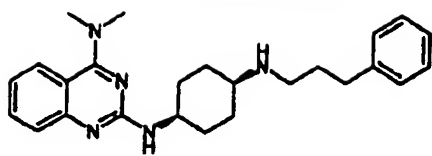
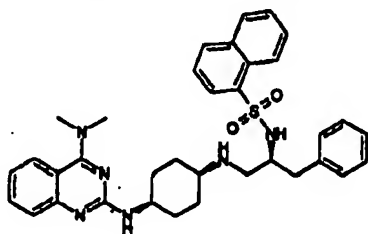
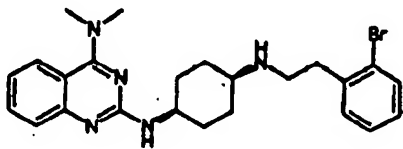
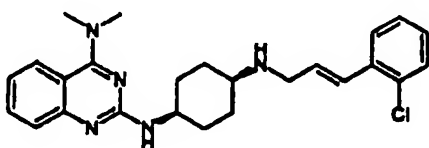
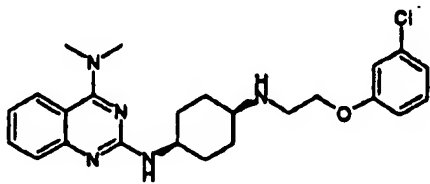
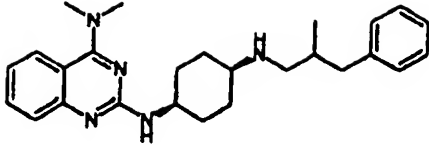
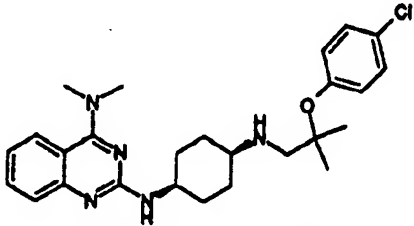
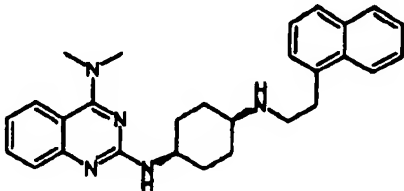
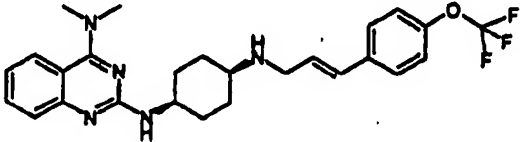
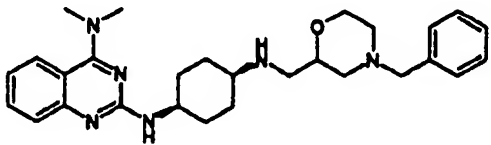
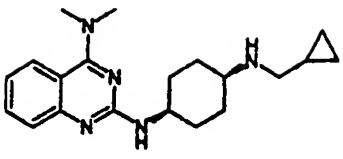
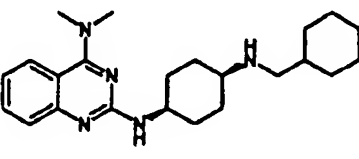
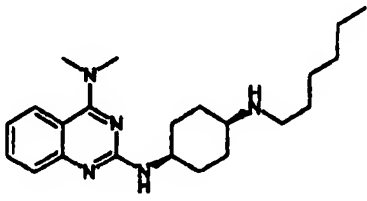
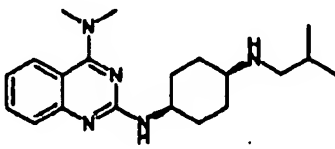
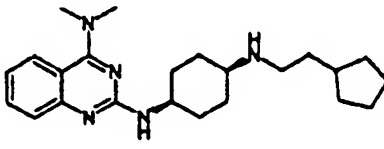
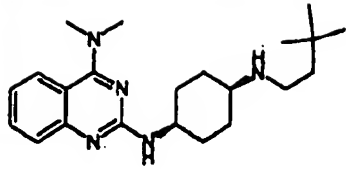
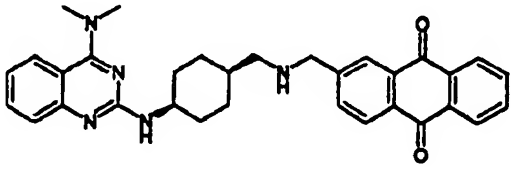
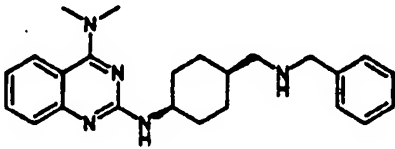
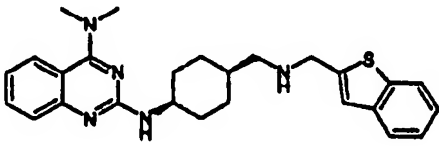
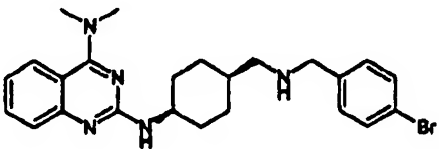
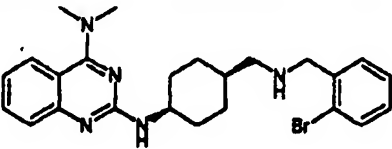
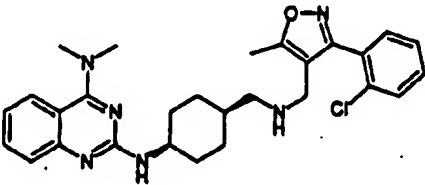
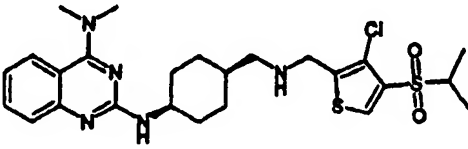
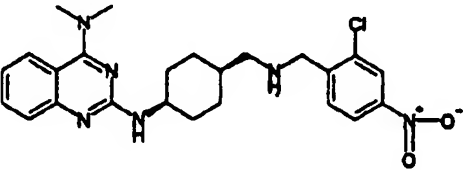
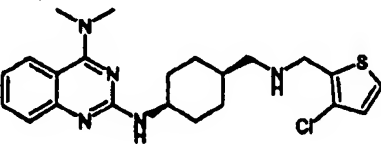
1237		404 (M + H)
1238		609 (M + H)
1239		468 (M + H)
1240		436 (M + H)
1241		440 (M + H)

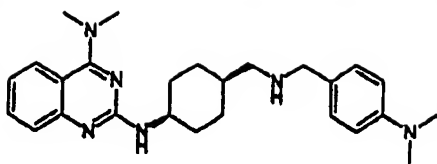
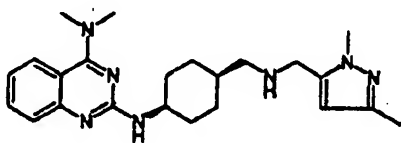
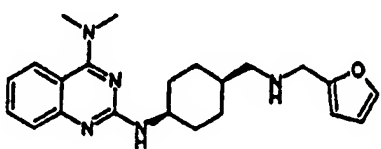
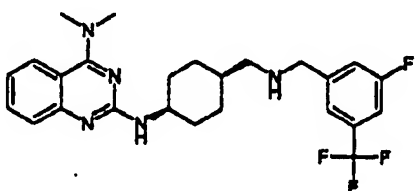
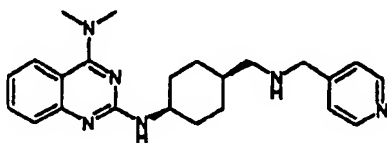
Table 1		
1242		418 (M + H)
1243		468 (M + H)
1244		440 (M + H)
1245		486 (M + H)
1246		475 (M + H)

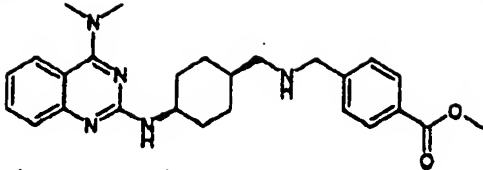
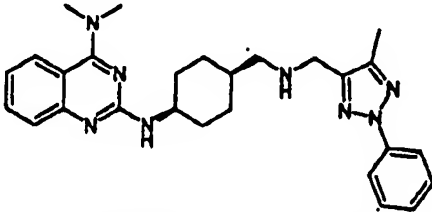
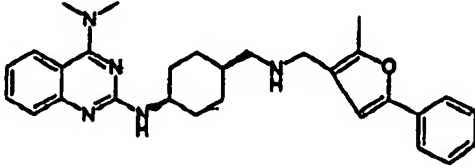
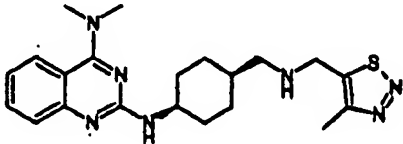
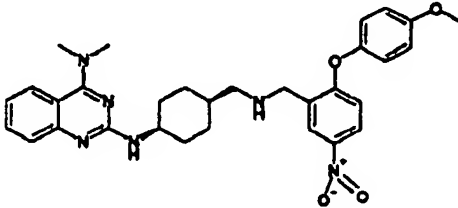


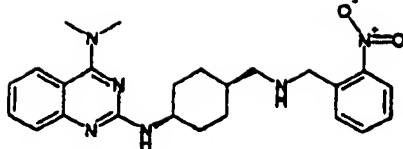
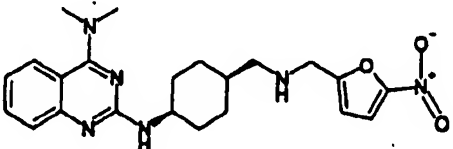
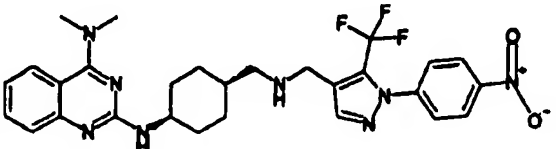
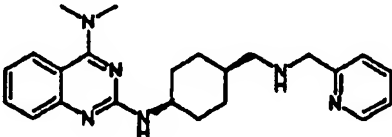
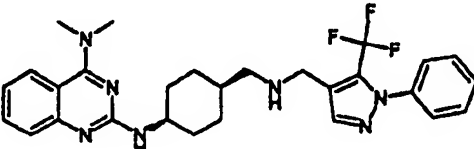
		MS
1247		340 (M + H)
1248		382 (M + H)
1249		370 (M + H)
1250		342 (M + H)
1251		382 (M + H)

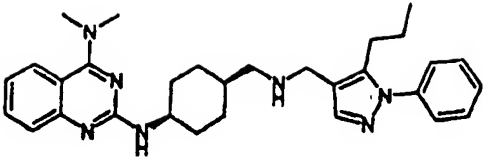
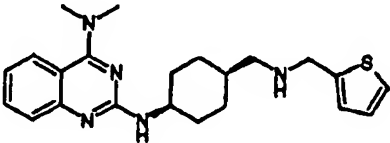
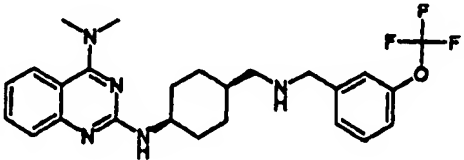
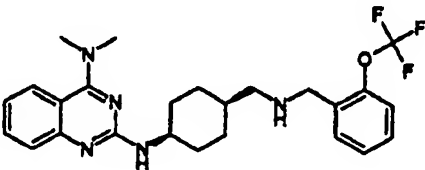
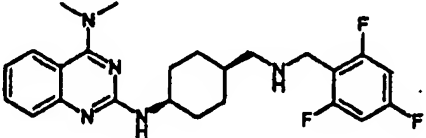
1252		370 (M + H)
1253		520 (M + H)
1254		390 (M + H)
1255		446 (M + H)
1256		468 (M + H)

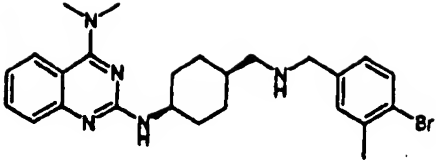
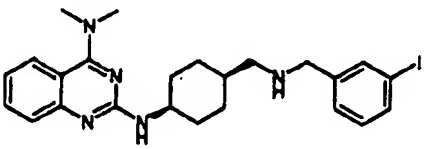
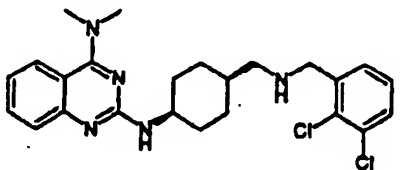
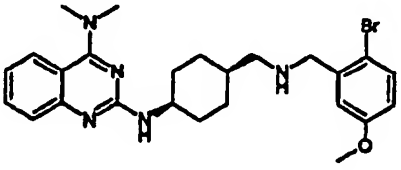
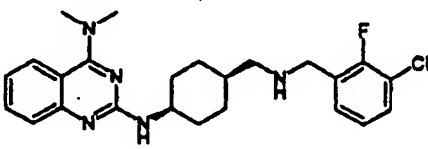
		REMARKS
1257		468 (M + H)
1258		505 (M + H)
1259		536 (M + H)
1260		469 (M + H)
1261		430 (M + H)

1262		433 (M + H)
1263		408 (M + H)
1264		380 (M + H)
1265		476 (M + H)
1266		391 (M + H)

1267		448 (M + H)
1268		471 (M + H)
1269		470 (M + H)
1270		412 (M + H)
1271		557 (M + H)

1272		435 (M + H)
1273		425 (M + H)
1274		569 (M + H)
1275		391 (M + H)
1276		524 (M + H)

PGEMs		
1277		498 (M + H)
1278		396 (M + H)
1279		474 (M + H)
1280		474 (M + H)
1281		444 (M + H)

PGMS		
1282		482 (M + H)
1283		516 (M + H)
1284		458 (M + H)
1285		498 (M + H)
1286		442 (M + H)



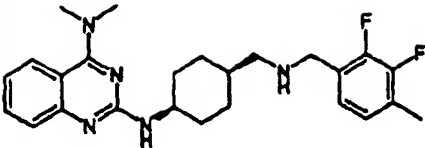
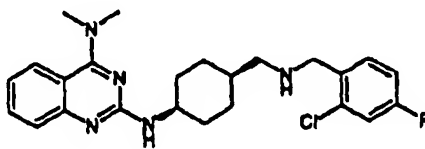
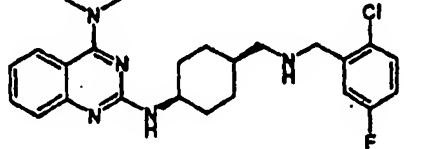
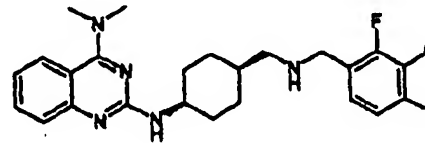
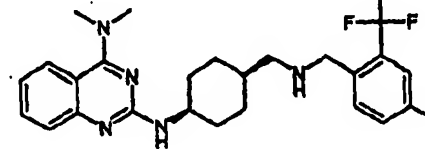
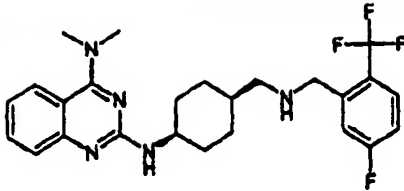
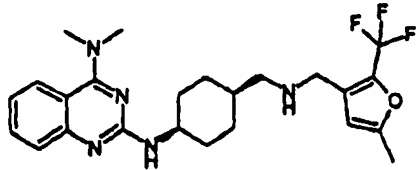
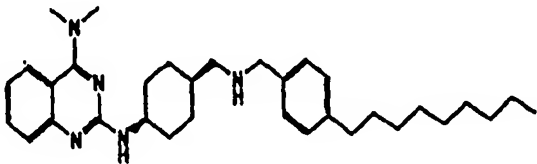
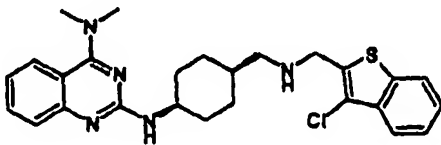
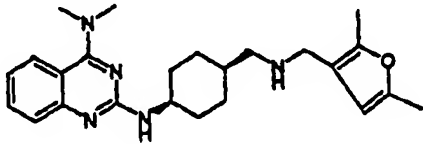
PMS		
1287		440 (M + H)
1288		442 (M + H)
1289		442 (M + H)
1290		460 (M + H)
1291		476 (M + H)

Table 1		
1292		476 (M + H)
1293		462 (M + H)
1294		516 (M + H)
1295		480 (M + H)
1296		408 (M + H)

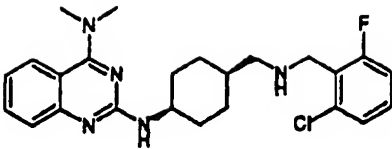
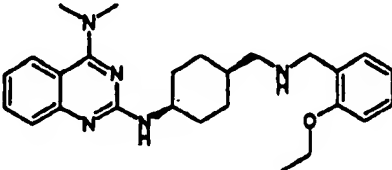
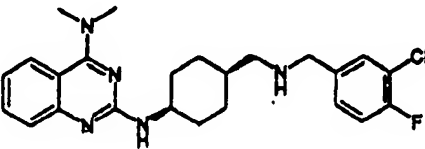
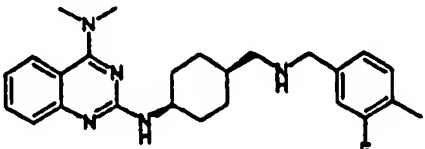
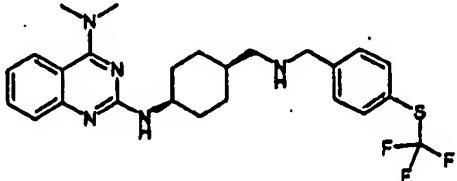
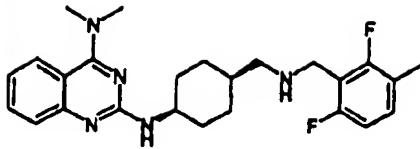
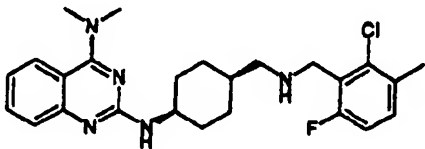
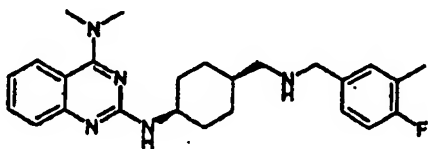
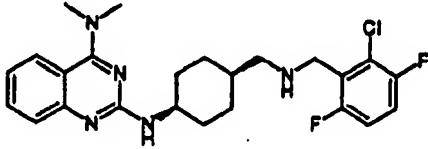
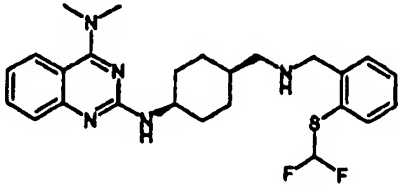
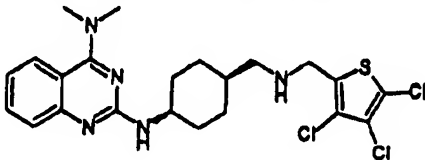
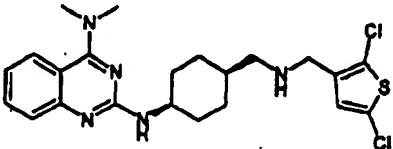
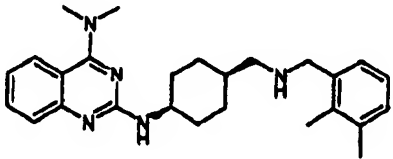
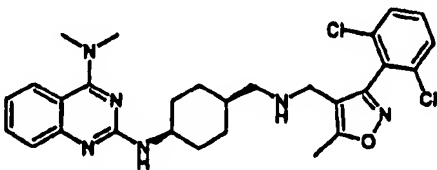
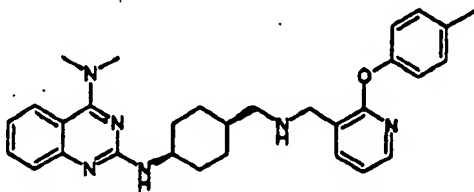
1297		442 (M + H)
1298		434 (M + H)
1299		442 (M + H)
1300		422 (M + H)
1301		490 (M + H)

Table 1		
Compound	Chemical Structure	Mass (M + H)
1302		440 (M + H)
1303		456 (M + H)
1304		422 (M + H)
1305		460 (M + H)
1306		472 (M + H)

		APC-MS
1307		498 (M + H)
1308		464 (M + H)
1309		418 (M + H)
1310		539 (M + H)
1311		497 (M + H)

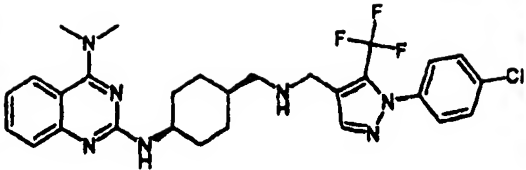
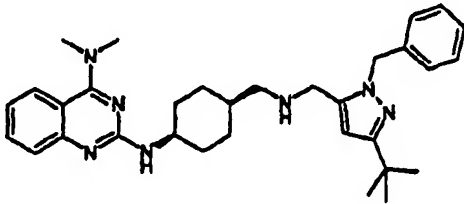
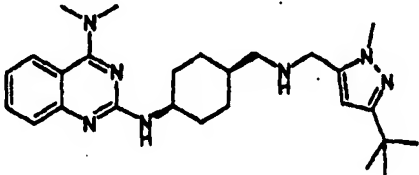
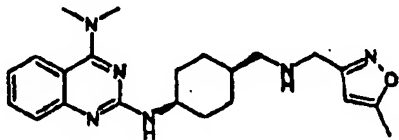
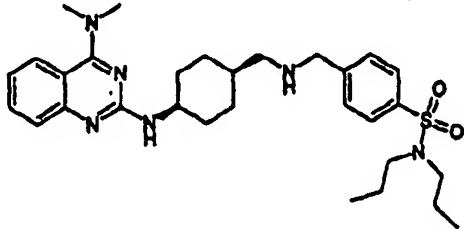
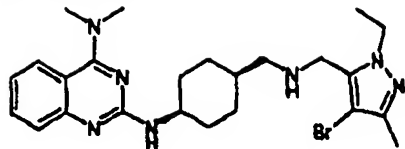
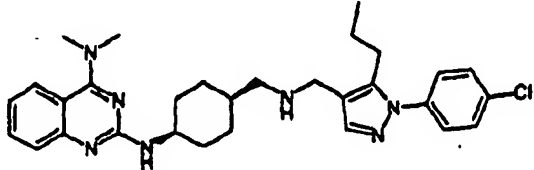
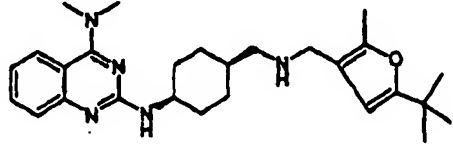
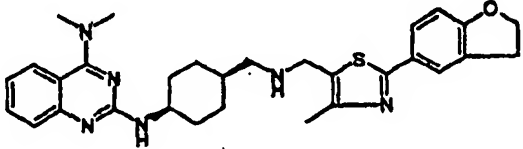
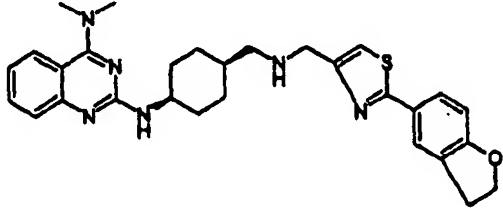
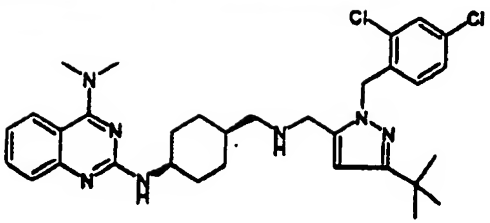
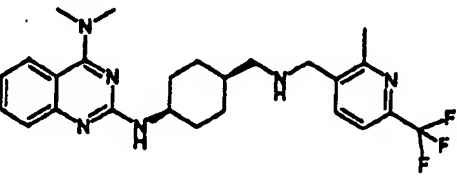
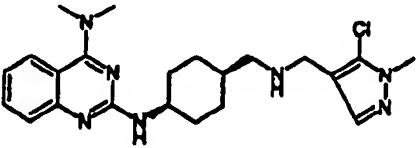
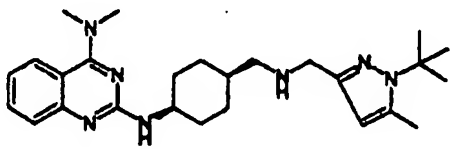
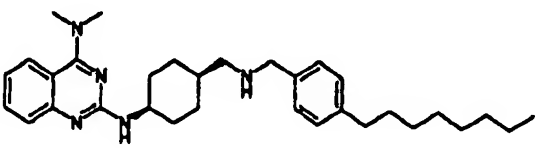
1312		558 (M + H)
1313		526 (M + H)
1314		450 (M + H)
1315		395 (M + H)
1316		553 (M + H)

Table 1		
1317		500 (M + H)
1318		532 (M + H)
1319		450 (M + H)
1320		529 (M + H)
1321		515 (M + H)

1322		594 (M + H)
1323		473 (M + H)
1324		428 (M + H)
1325		450 (M + H)
1326		502 (M + H)



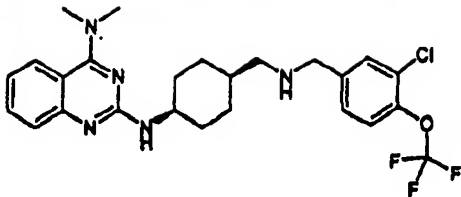
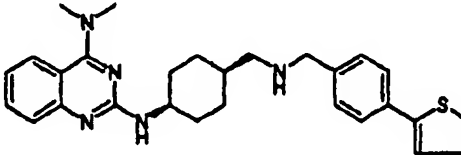
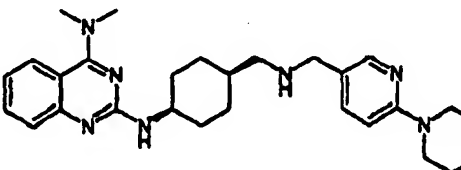
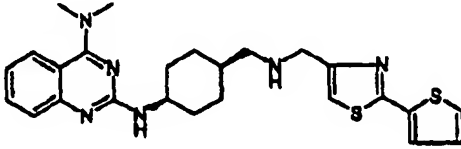
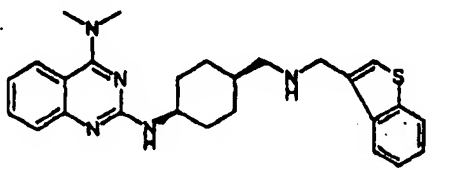
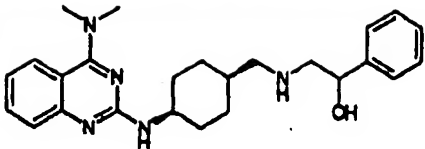
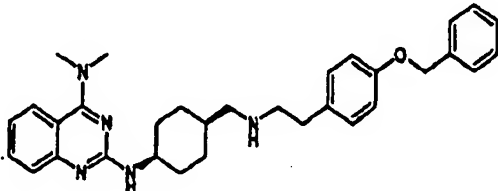
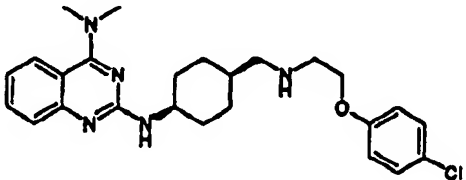
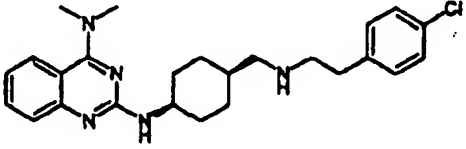
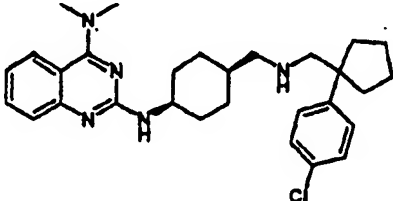
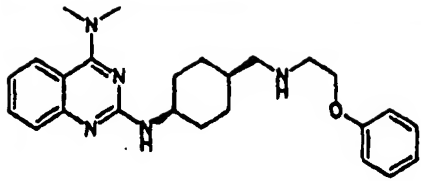
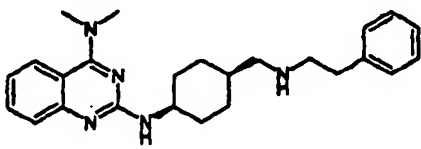
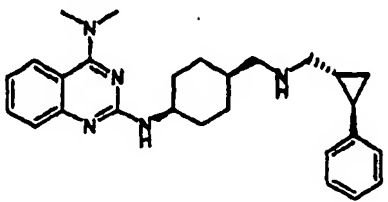
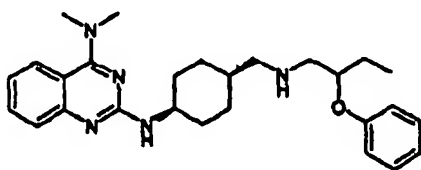
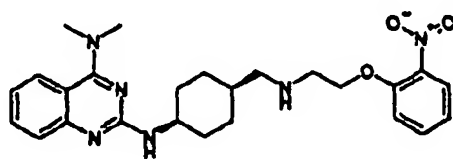
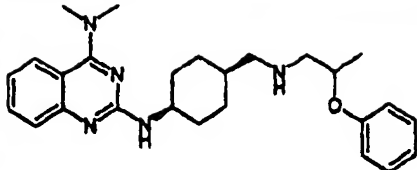
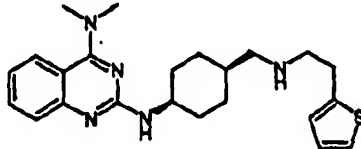
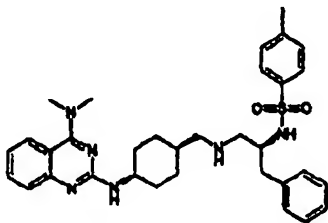
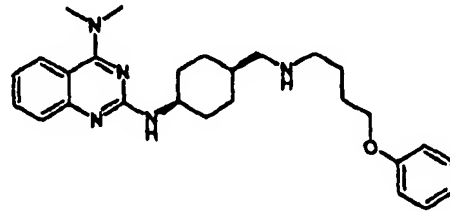
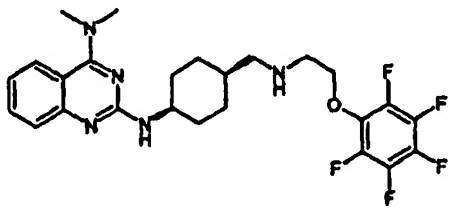
1. GPMs		
1327		508 (M + H)
1328		472 (M + H)
1329		476 (M + H)
1330		479 (M + H)
1331		446 (M + H)

Table 1		
Compound	Chemical Structure	Mass (M + H)
1332		420 (M + H)
1333		510 (M + H)
1334		454 (M + H)
1335		438 (M + H)
1336		492 (M + H)

1337		420 (M + H)
1338		404 (M + H)
1339		430 (M + H)
1340		448 (M + H)
1341		465 (M + H)

1342		434 (M + H)
1343		410 (M + H)
1344		587 (M + H)
1345		448 (M + H)
1346		510 (M + H)

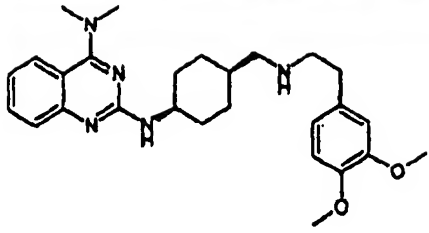
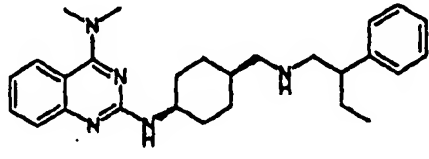
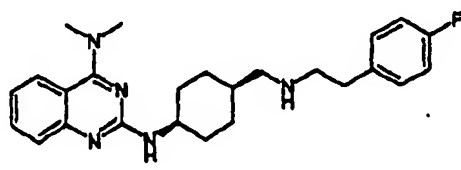
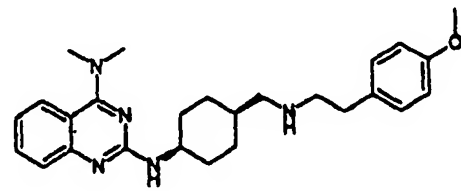
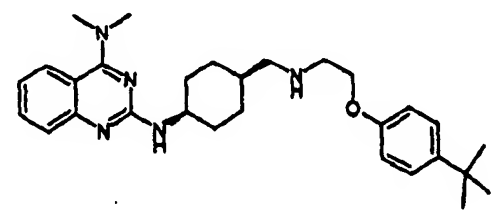
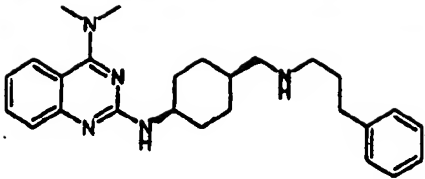
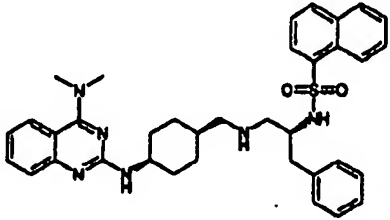
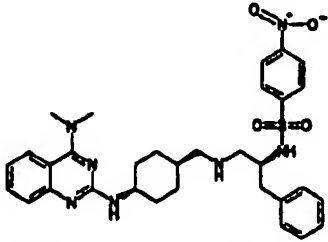
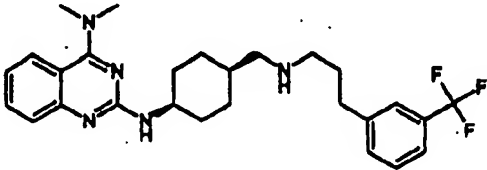
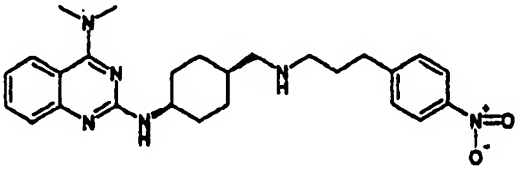
PCT/MS		
1347		464 (M + H)
1348		432 (M + H)
1349		422 (M + H)
1350		434 (M + H)
1351		476 (M + H)

Table 1		
1352		418 (M + H)
1353		623 (M + H)
1354		618 (M + H)
1355		486 (M + H)
1356		463 (M + H)

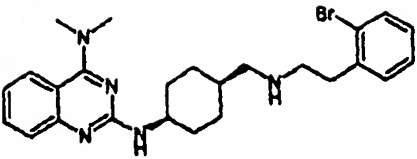
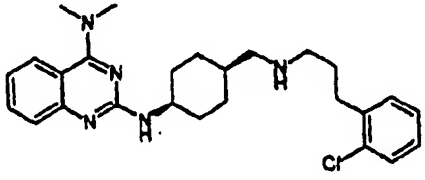
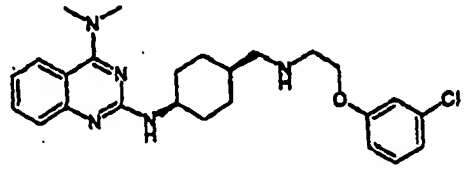
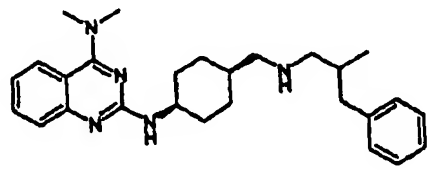
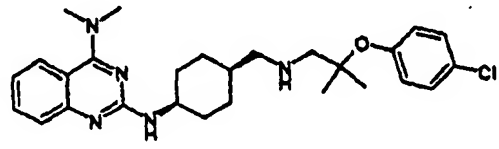
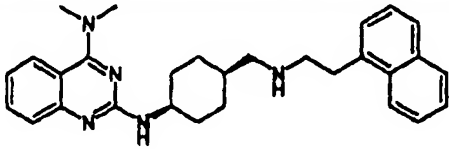
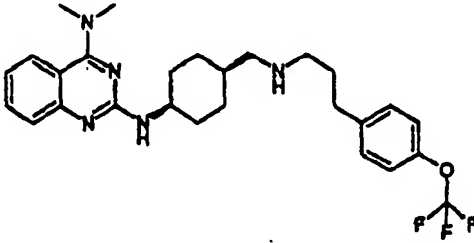
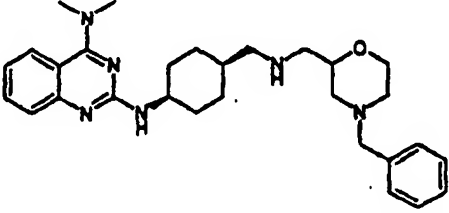
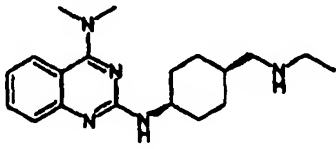
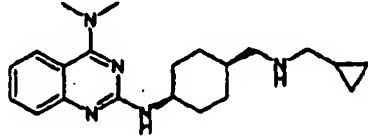
AP-MS		
1357		482 (M + H)
1358		452 (M + H)
1359		454 (M + H)
1360		432 (M + H)
1361		482 (M + H)

Table 1		
1362		454 (M + H)
1363		502 (M + H)
1364		489 (M + H)
1365		328 (M + H)
1366		354 (M + H)



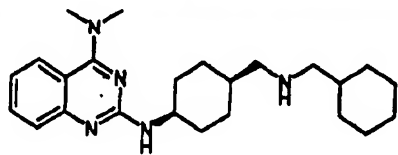
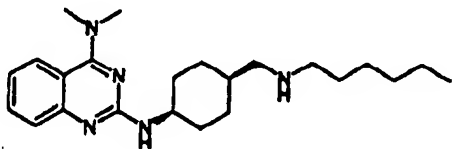
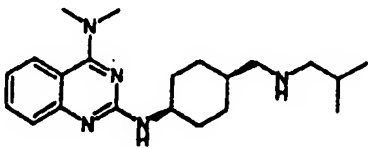
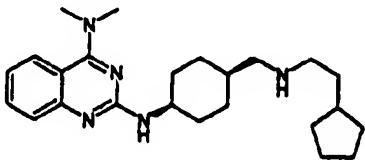
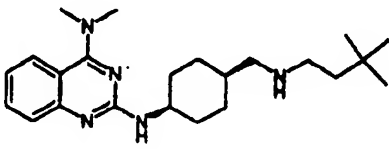
1367		396 (M + H)
1368		384 (M + H)
1369		356 (M + H)
1370		396 (M + H)
1371		384 (M + H)

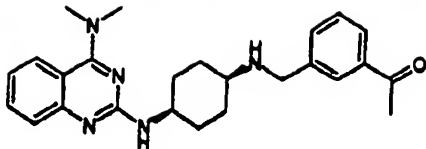
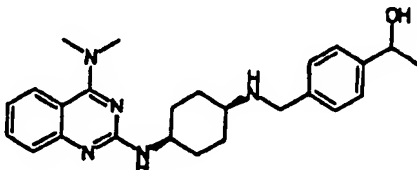
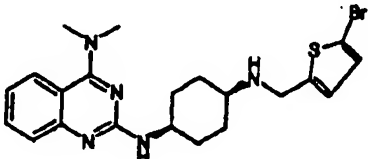
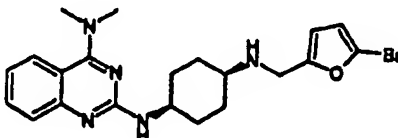
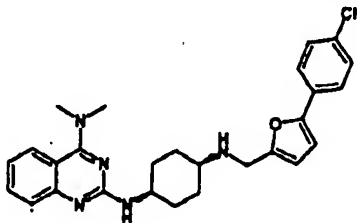
Table 1		
Compound	Chemical Structure	Mass (M + H)
1372		418 (M + H)
1373		420 (M + H)
1374		460 (M + H)
1375		444 (M + H)
1376		476 (M + H)

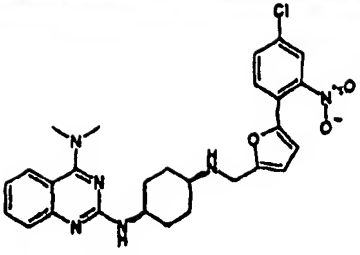
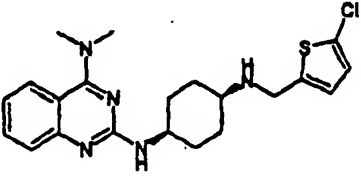
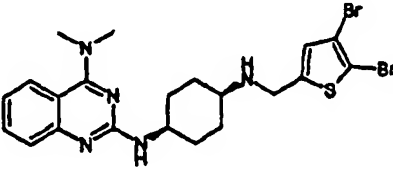
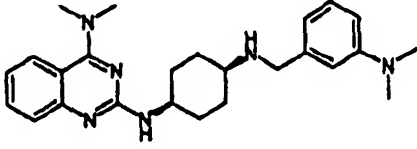
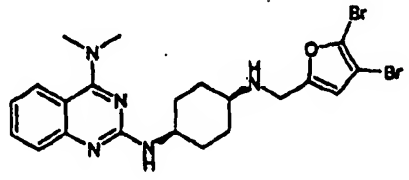
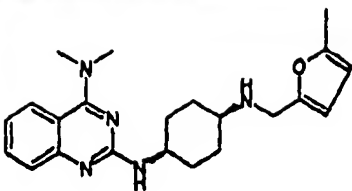
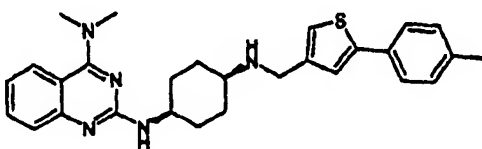
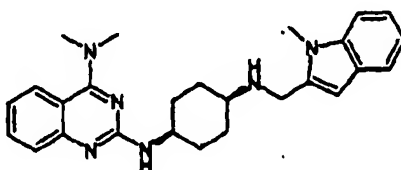
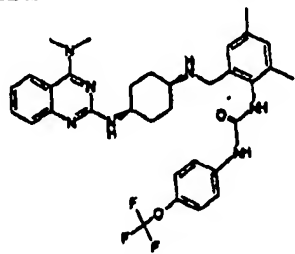
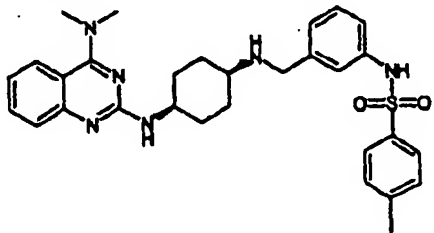
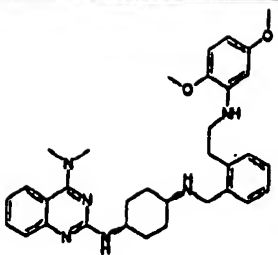
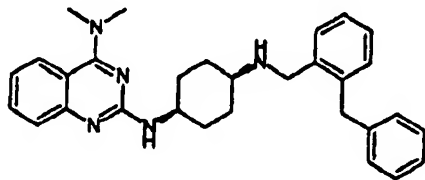
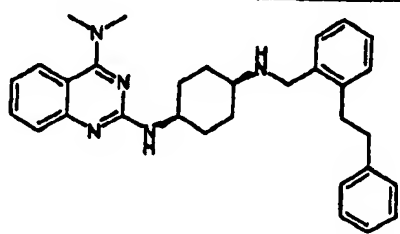
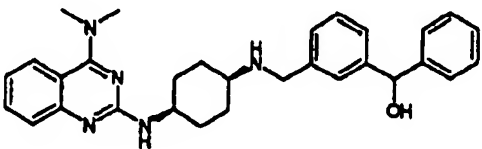
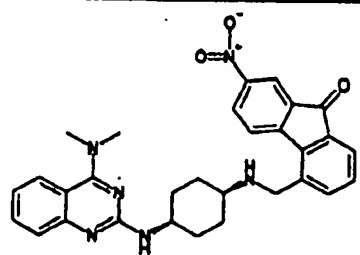
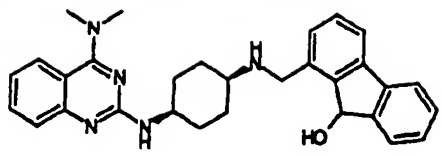
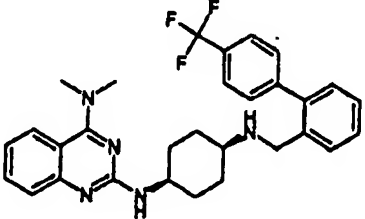
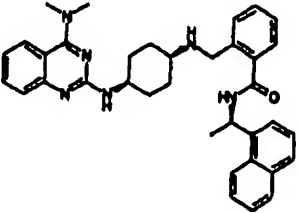
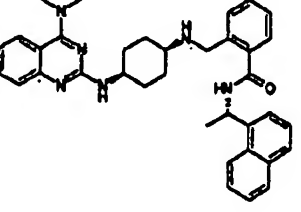
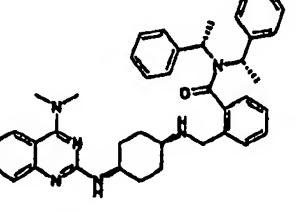
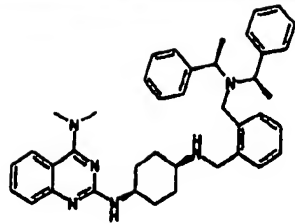
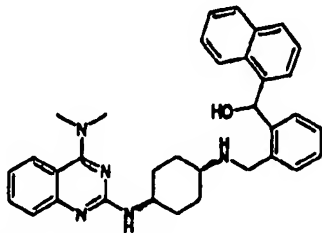
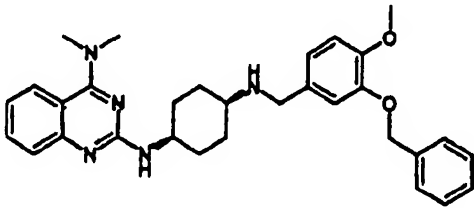
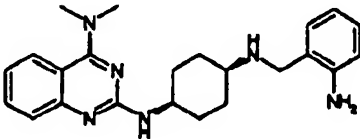
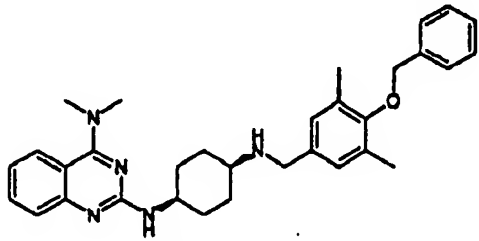
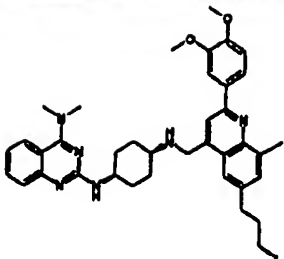
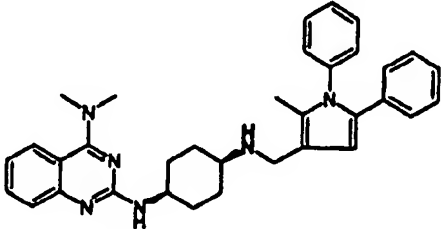
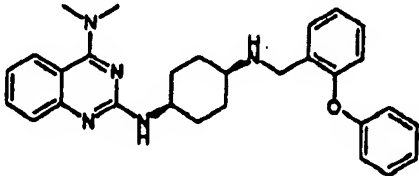
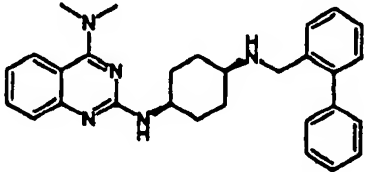
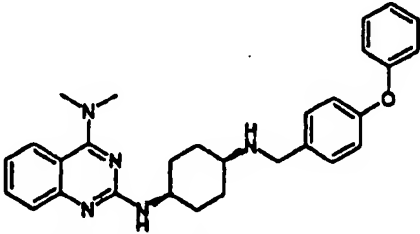
Table 1		
1377		521 (M + H)
1378		416 (M + H)
1379		538 (M + H)
1380		419 (M + H)
1381		522 (M + H)

FIG. 15		
1382		492 (M + H)
1383		472 (M + H)
1384		429 (M + H)
1385		622 (M + H)
1386		545 (M + H)

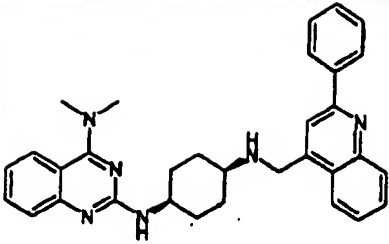
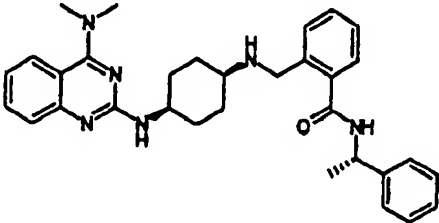
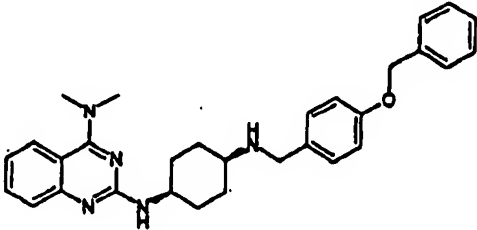
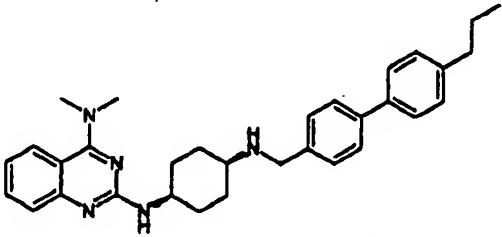
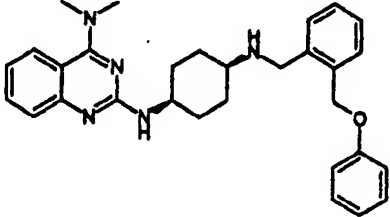
1387		555 (M + H)
1388		466 (M + H)
1389		480 (M + H)
1390		482 (M + H)
1391		523 (M + H)

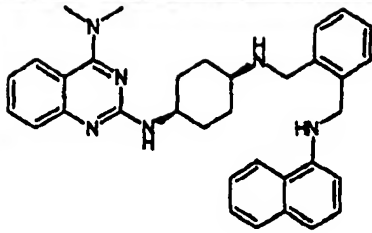
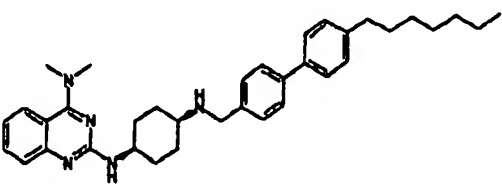
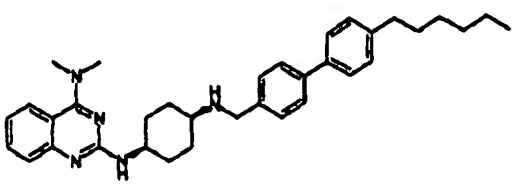
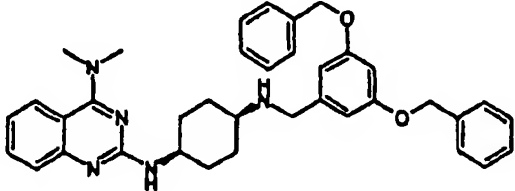
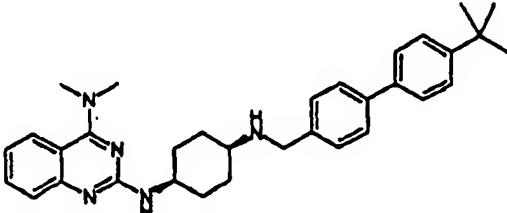
1392		480 (M + H)
1393		520 (M + H)
1394		573 (M + H)
1395		573 (M + H)
1396		627 (M + H)

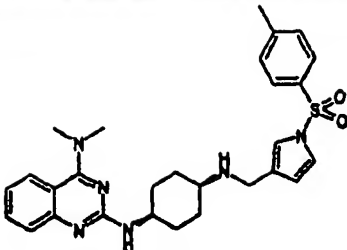
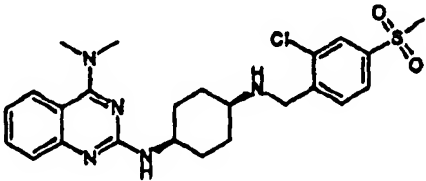
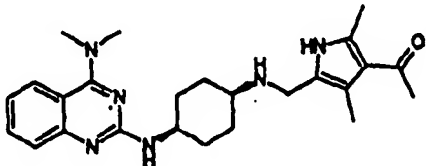
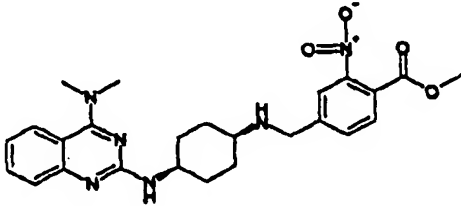
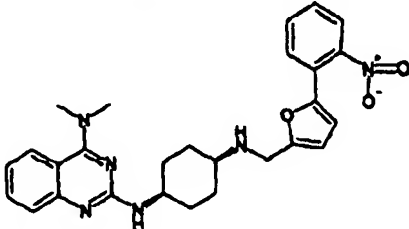
PRTS		
1397		613 (M + H)
1398		532 (M + H)
1399		512 (M + H)
1400		391 (M + H)
1401		510 (M + H)

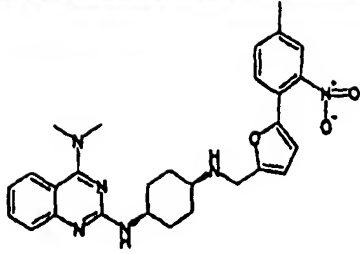
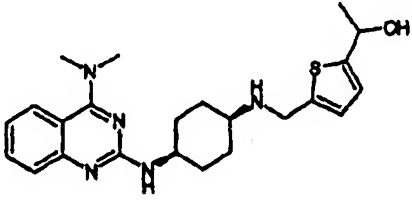
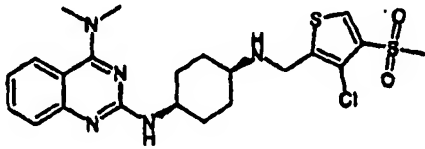
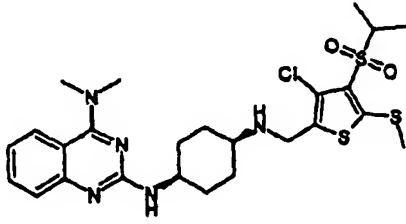
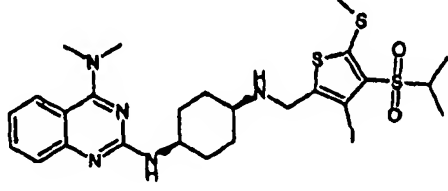
ATC-MS		
1402		633 (M + H)
1403		531 (M + H)
1404		468 (M + H)
1405		452 (M + H)
1406		468 (M + H)

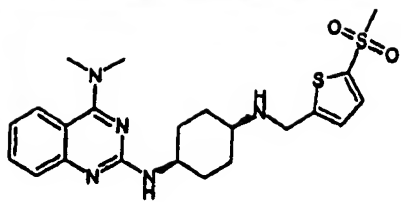
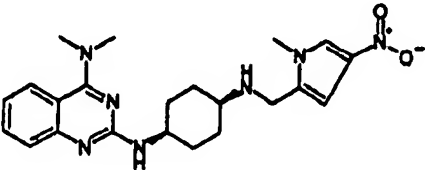
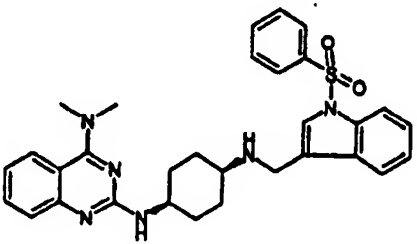
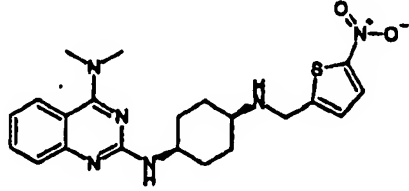
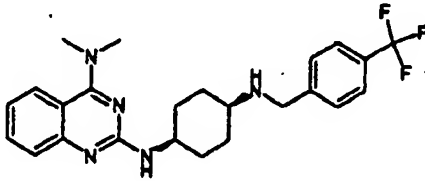


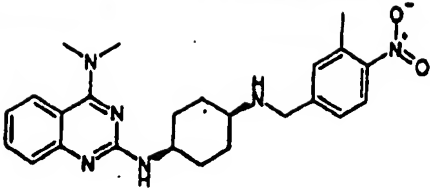
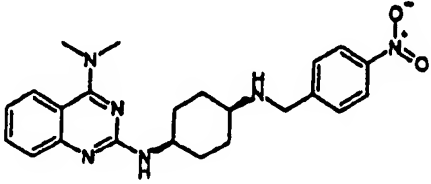
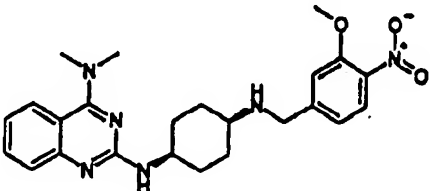
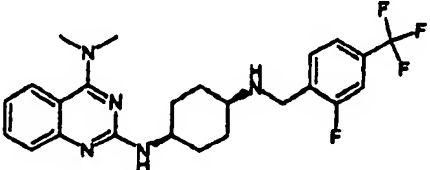
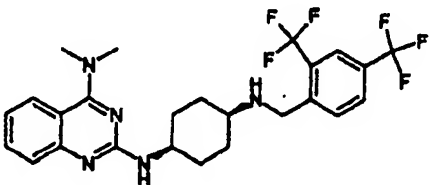
1407		503 (M + H)
1408		523 (M + H)
1409		482 (M + H)
1410		494 (M + H)
1411		482 (M + H)

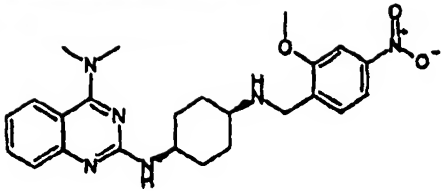
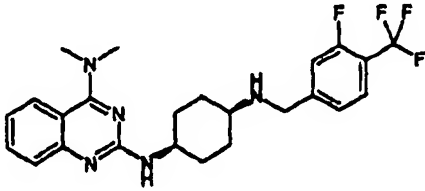
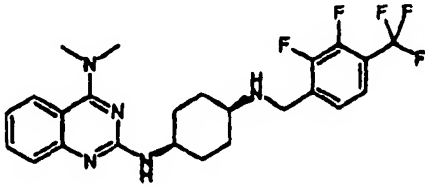
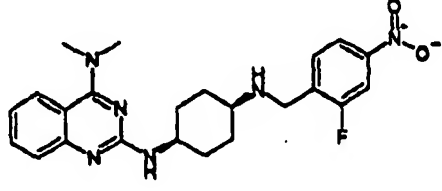
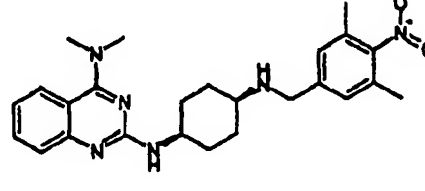
PEPMS		
1412		531 (M + H)
1413		550 (M + H)
1414		536 (M + H)
1415		588 (M + H)
1416		508 (M + H)

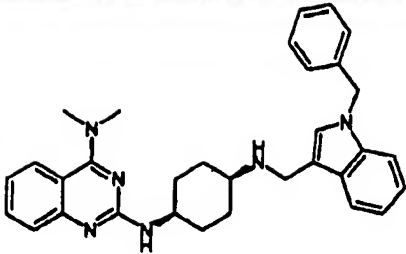
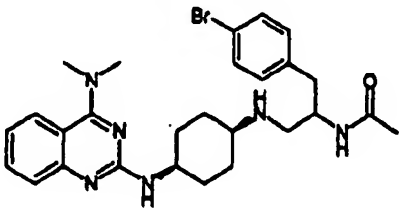
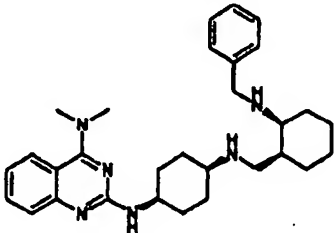
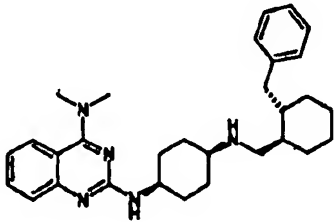
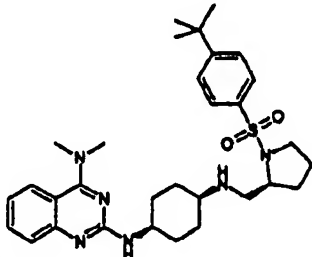
1417		519 (M + H)
1418		488 (M + H)
1419		435 (M + H)
1420		479 (M + H)
1421		487 (M + H)

		PMW
1422		501 (M + H)
1423		426 (M + H)
1424		494 (M + H)
1425		568 (M + H)
1426		660 (M + H)

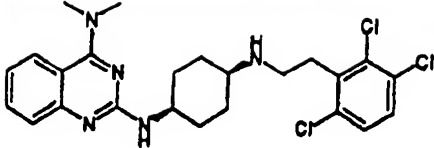
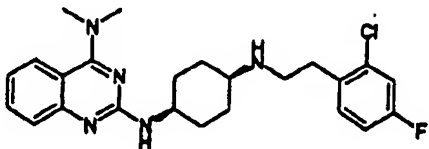
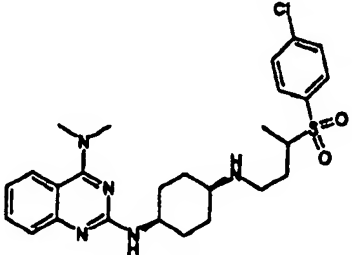
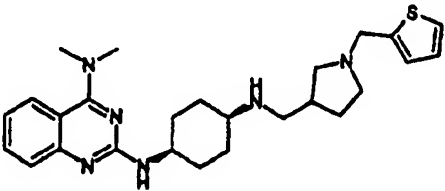
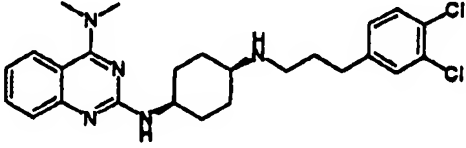
APC-MS		
1427		460 (M + H)
1428		424 (M + H)
1429		555 (M + H)
1430		427 (M + H)
1431		444 (M + H)

HPLC-MS		
1432		435 (M + H)
1433		421 (M + H)
1434		451 (M + H)
1435		462 (M + H)
1436		512 (M + H)

POEMS		
1437		451 (M + H)
1438		462 (M + H)
1439		480 (M + H)
1440		439 (M + H)
1441		449 (M + H)

PCL-MS		
1442		505 (M + H)
1443		539 (M + H)
1444		487 (M + H)
1445		488 (M + H)
1446		565 (M + H)



PCLMS		
1447		492 (M + H)
1448		442 (M + H)
1449		516 (M + H)
1450		465 (M + H)
1451		472 (M + H)

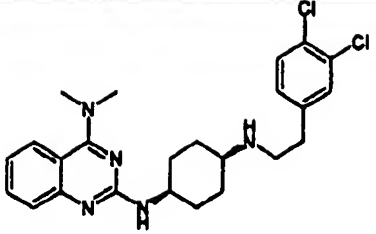
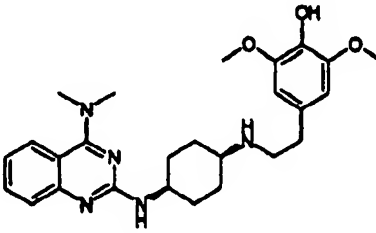
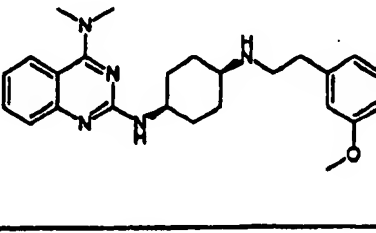
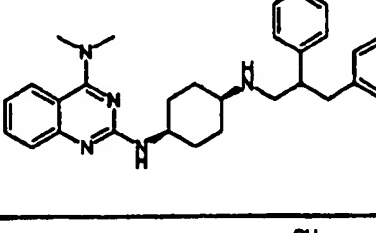
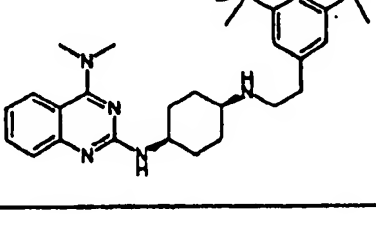
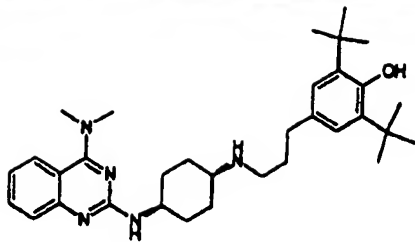
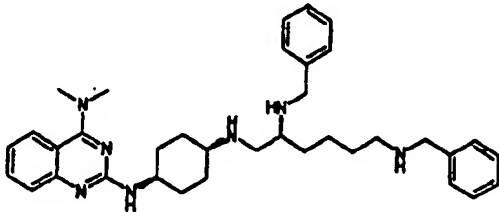
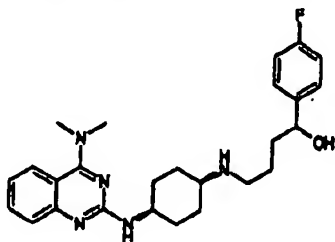
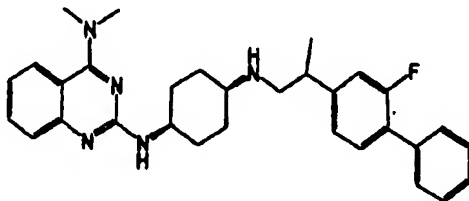
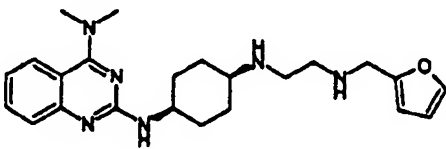
1452		458 (M + H)
1453		466 (M + H)
1454		450 (M + H)
1455		480 (M + H)
1456		518 (M + H)

Table 1		
1457		532 (M + H)
1458		580 (M + H)
1459		452 (M + H)
1460		498 (M + H)
1461		409 (M + H)

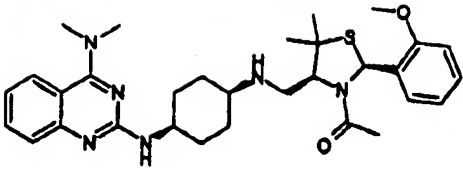
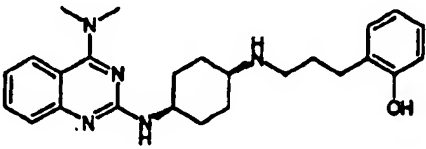
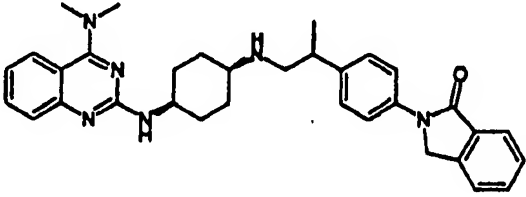
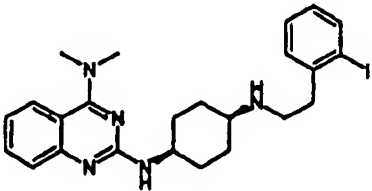
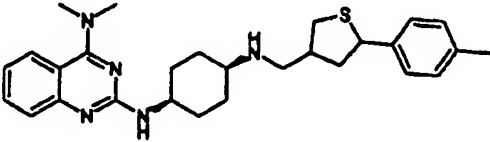
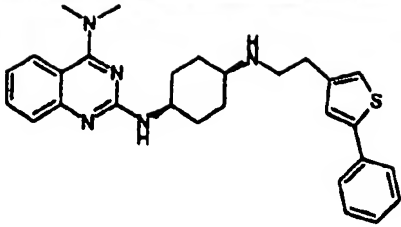
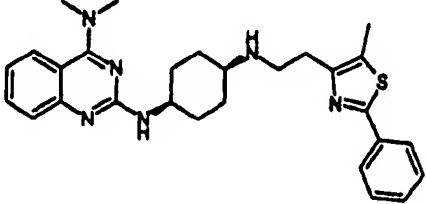
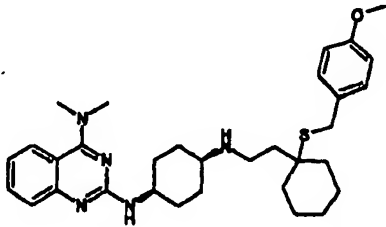
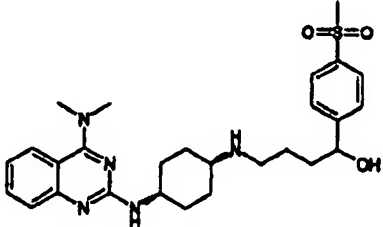
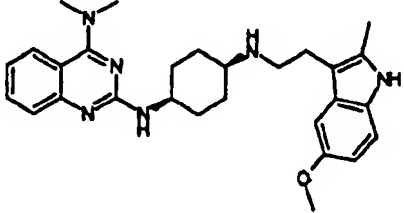
APC/MS		
1462		563 (M + H)
1463		420 (M + H)
1464		535 (M + H)
1465		516 (M + H)
1466		476 (M + H)

Table 1		
1467		472 (M + H)
1468		487 (M + H)
1469		548 (M + H)
1470		512 (M + H)
1471		473 (M + H)

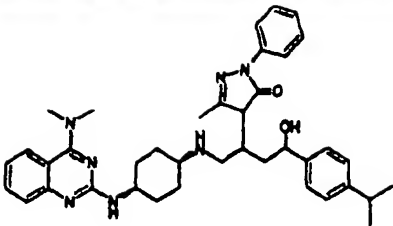
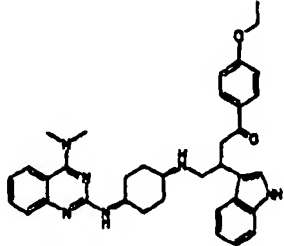
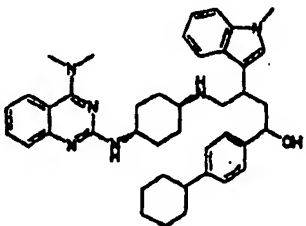
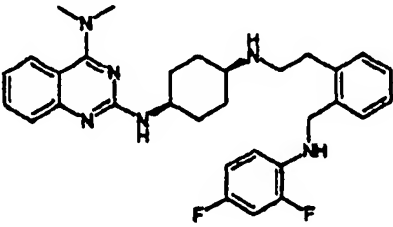
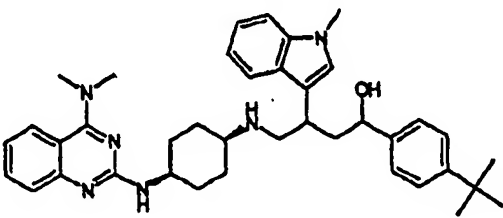
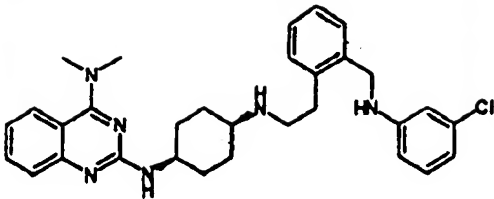
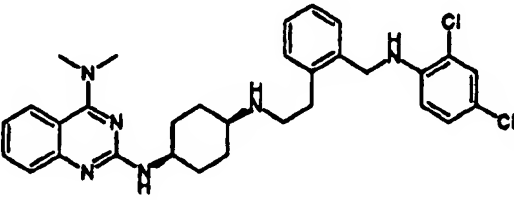
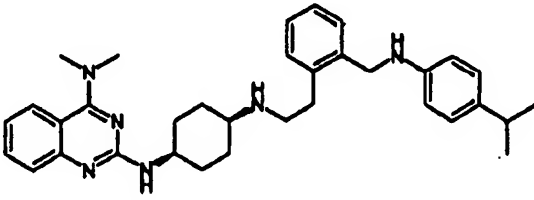
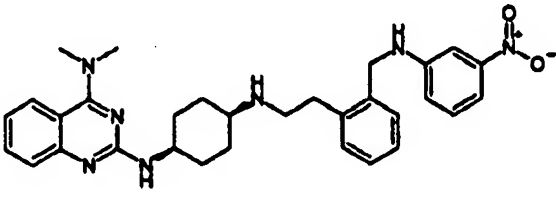
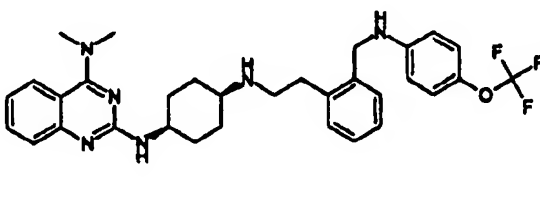
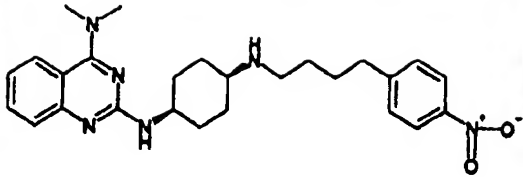
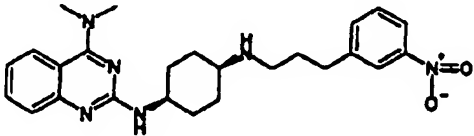
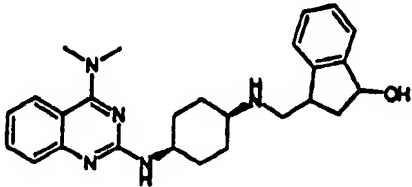
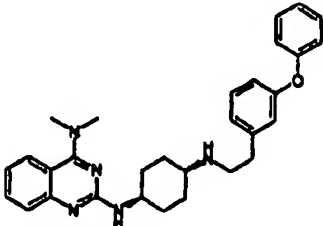
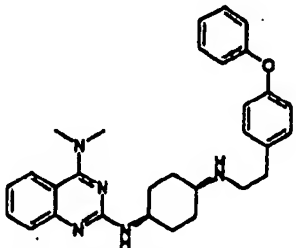
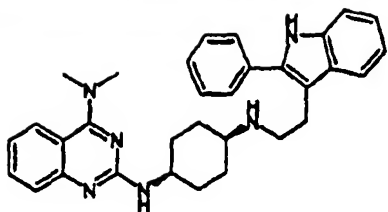
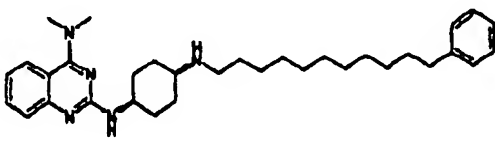
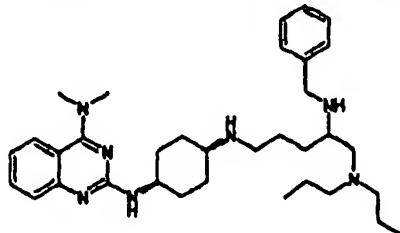
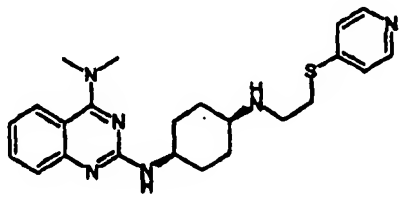
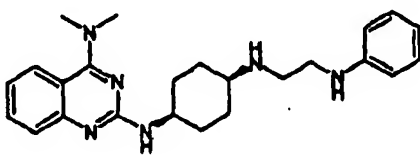
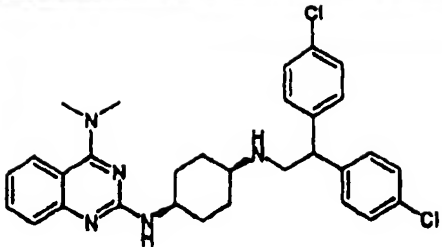
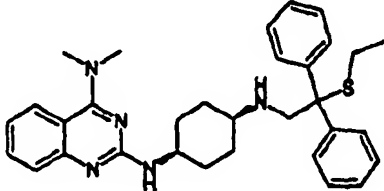
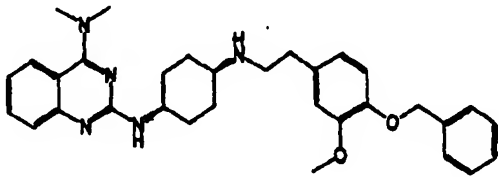
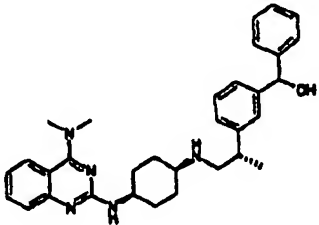
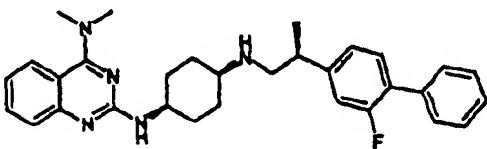
1472		648 (M + H)
1473		591 (M + H)
1474		645 (M + H)
1475		531 (M + H)
1476		619 (M + H)

Table 1		
1477		529 (M + H)
1478		563 (M + H)
1479		537 (M + H)
1480		540 (M + H)
1481		579 (M + H)

PC/MS		
1482		463 (M + H)
1483		449 (M + H)
1484		432 (M + H)
1485		482 (M + H)
1486		482 (M + H)



1487		505 (M + H)
1488		516 (M + H)
1489		560 (M + H)
1490		423 (M + H)
1491		405 (M + H)

		16 MS
1492		534 (M + H)
1493		526 (M + H)
1494		526 (M + H)
1495		510 (M + H)
1496		498 (M + H)

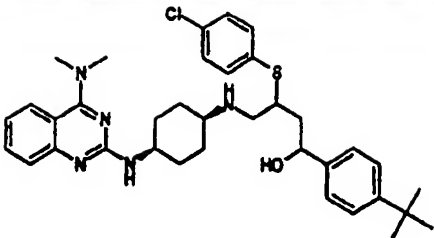
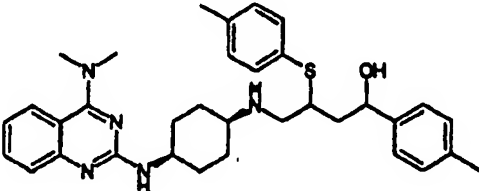
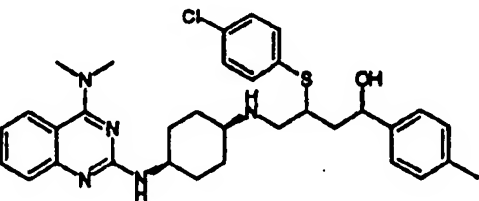
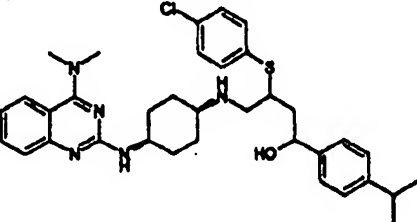
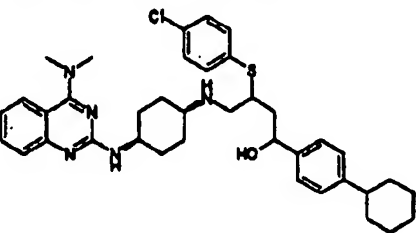
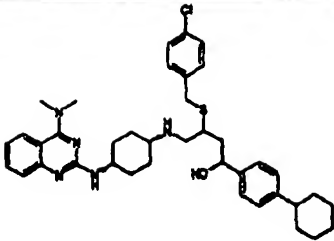
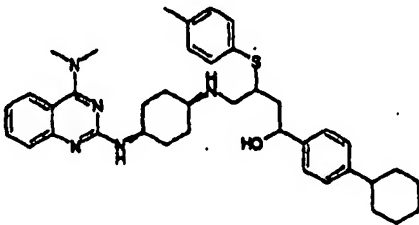
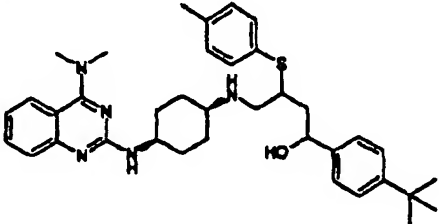
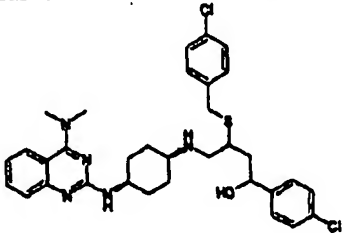
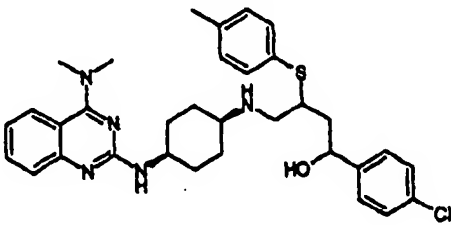
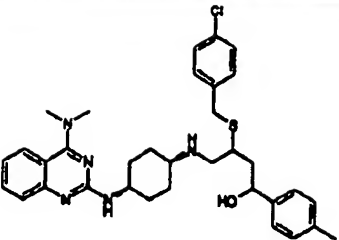
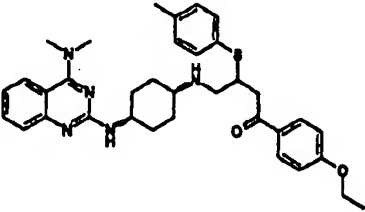
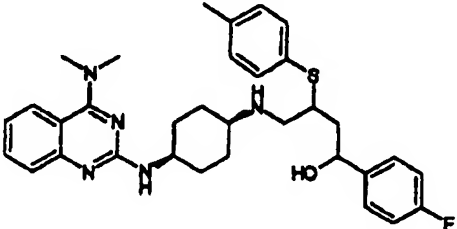
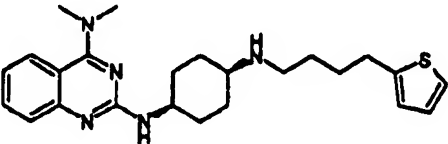
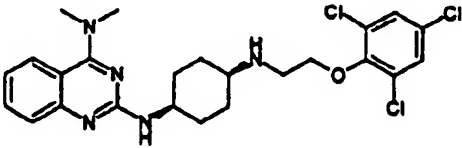
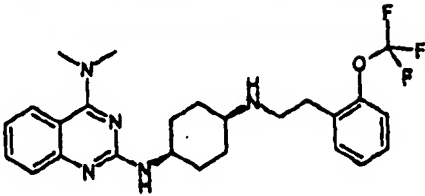
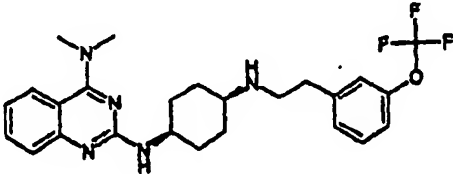
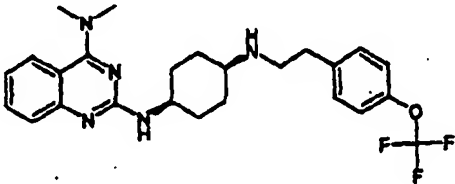
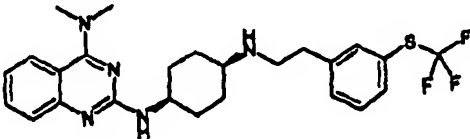
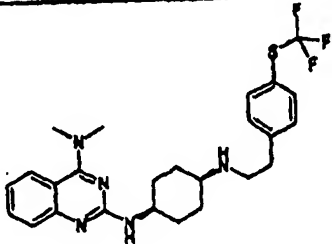
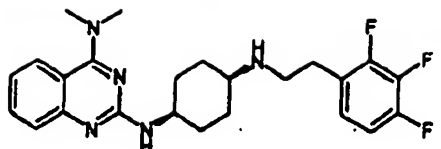
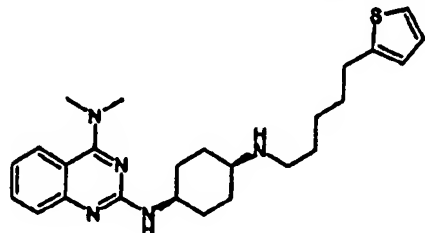
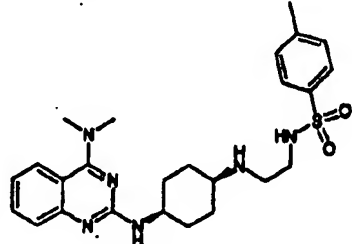
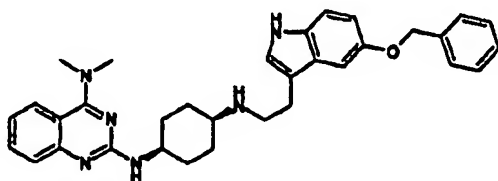
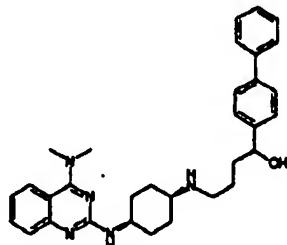
		LC-MS
1497		632 (M + H)
1498		570 (M + H)
1499		590 (M + H)
1500		618 (M + H)
1501		658 (M + H)

Table 1		
1502		672 (M + H)
1503		638 (M + H)
1504		612 (M + H)
1505		624 (M + H)
1506		590 (M + H)

Part 1		
1507		604 (M + H)
1508		598 (M + H)
1509		574 (M + H)
1510		424 (M + H)
1511		508 (M + H)

1512		474 (M + H)
1513		474 (M + H)
1514		474 (M + H)
1515		490 (M + H)
1516		490 (M + H)

1517		444 (M + H)
1518		438 (M + H)
1519		483 (M + H)
1520		535 (M + H)
1521		510 (M + H)

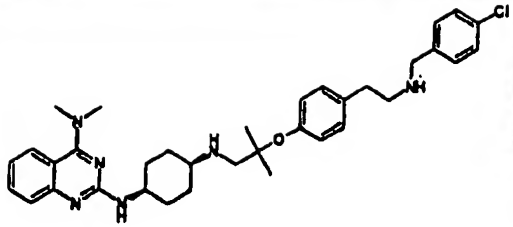
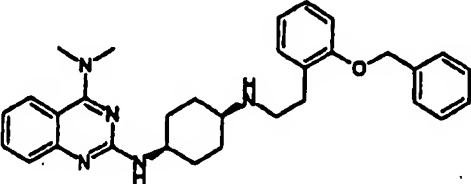
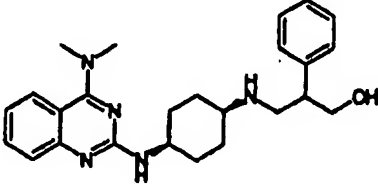
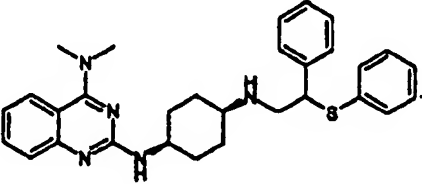
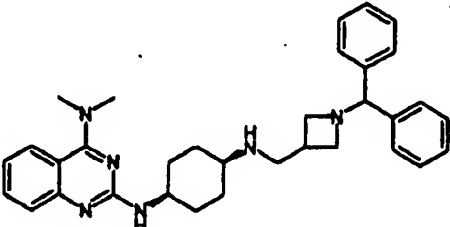
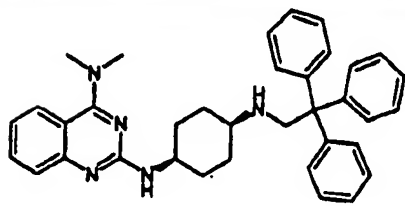
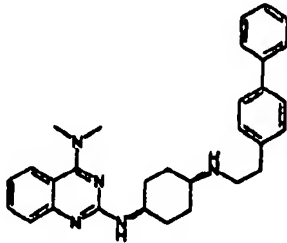
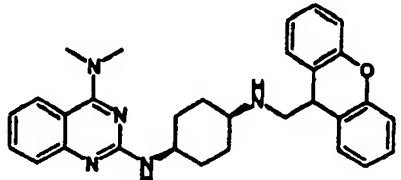
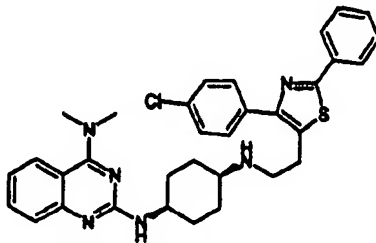
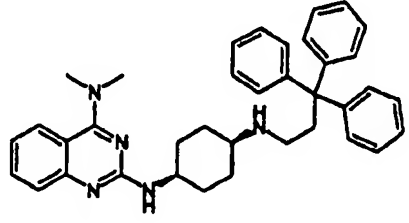
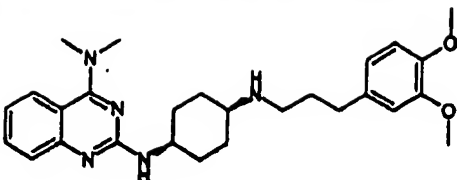
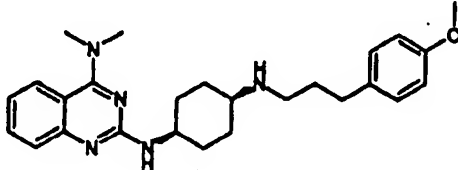
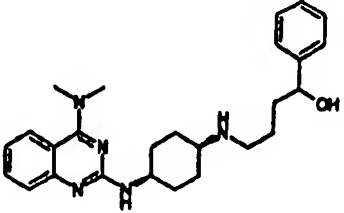
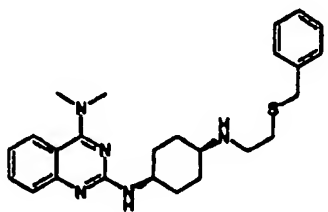
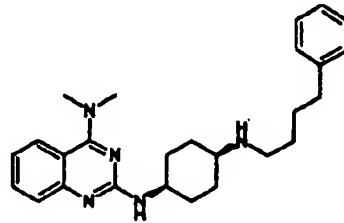
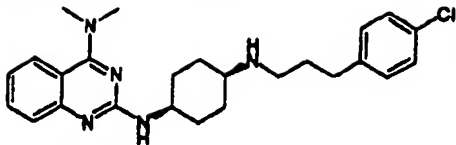
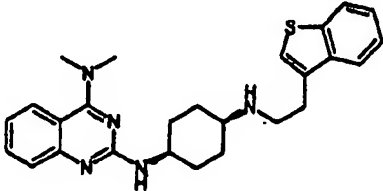
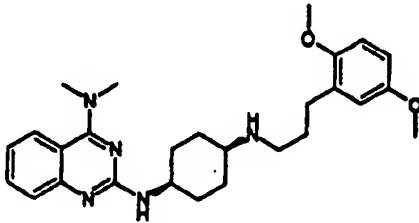
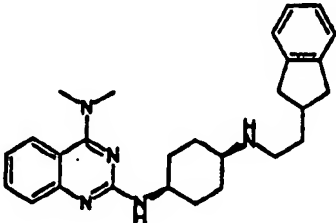
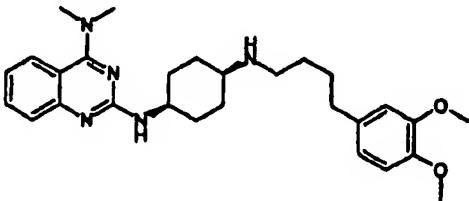
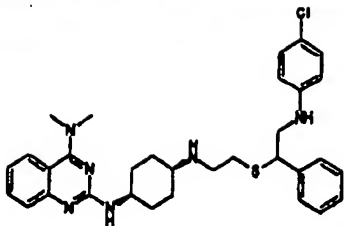
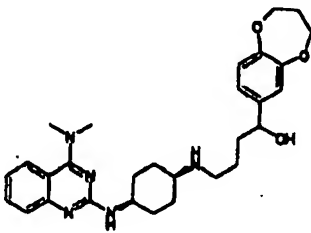
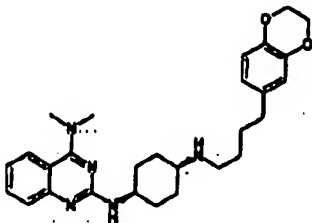
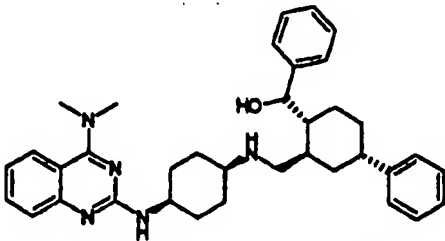
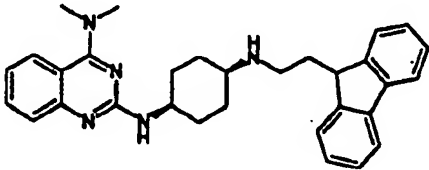
PGI-MS		
1522		601 (M + H)
1523		496 (M + H)
1524		420 (M + H)
1525		498 (M + H)
1526		521 (M + H)

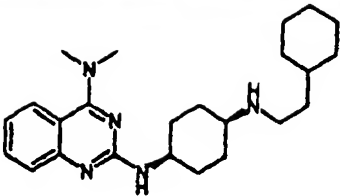
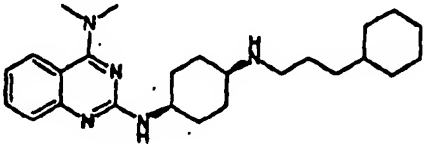
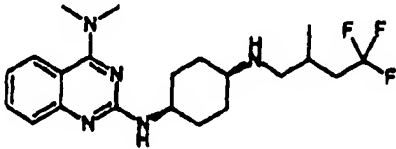
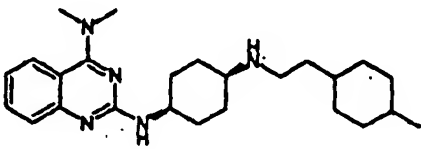
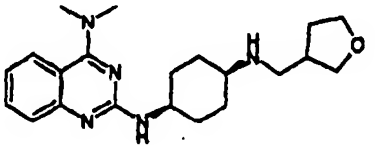


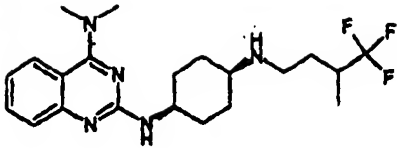
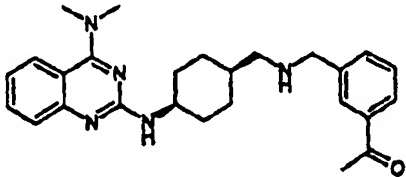
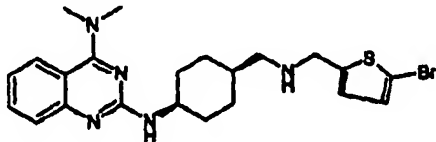
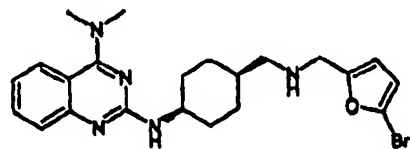
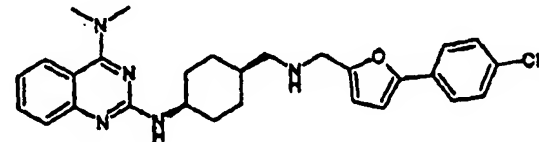
Table 1		
1527		542 (M + H)
1528		466 (M + H)
1529		480 (M + H)
1530		583 (M + H)
1531		556 (M + H)

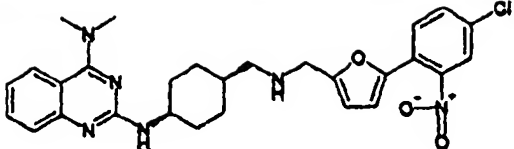
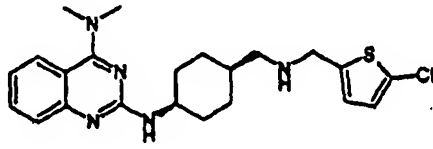
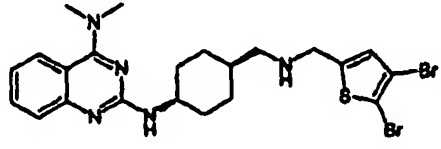
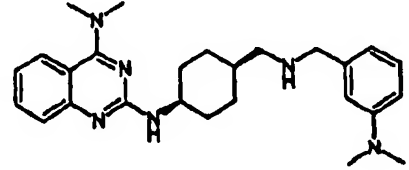
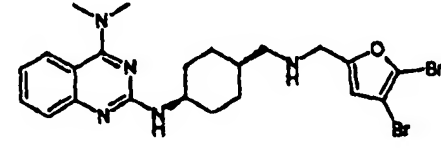
1532		464 (M + H)
1533		434 (M + H)
1534		434 (M + H)
1535		436 (M + H)
1536		418 (M + H)

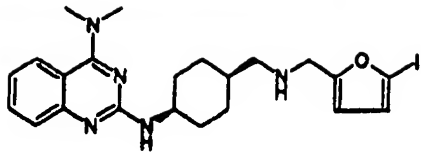
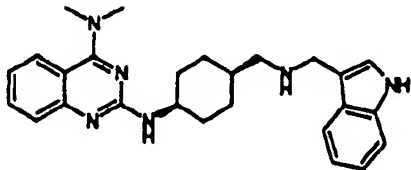
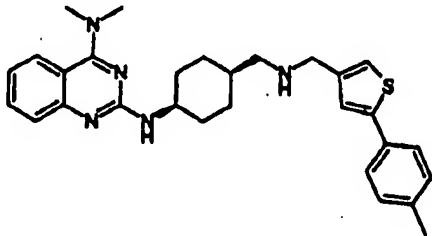
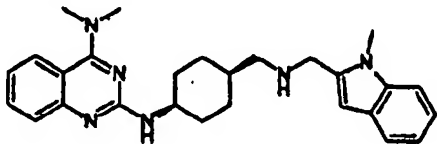
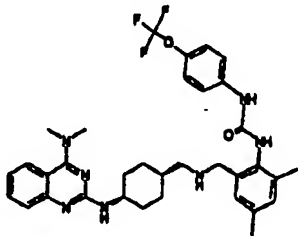
1537		438 (M + H)
1538		446 (M + H)
1539		464 (M + H)
1540		430 (M + H)
1541		478 (M + H)

1542		575 (M + H)
1543		506 (M + H)
1544		476 (M + H)
1545		564 (M + H)
1546		478 (M + H)

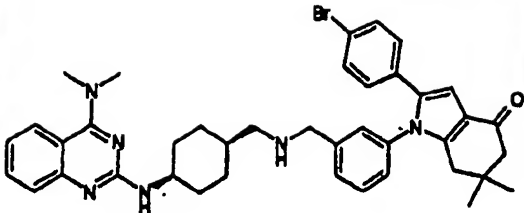
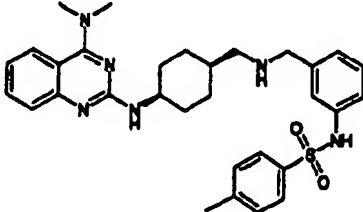
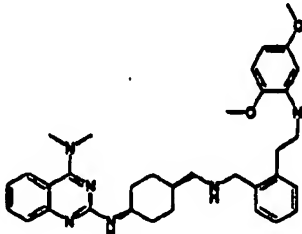
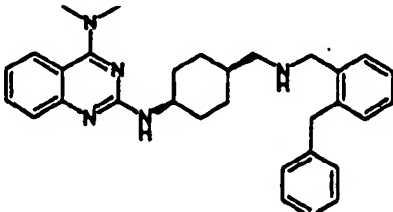
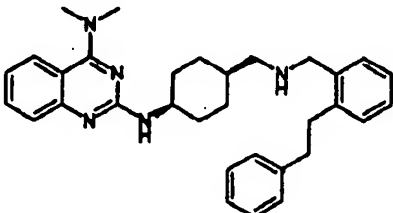
		LC-MS
1547		396 (M+H)
1548		410 (M+H)
1549		410 (M+H)
1550		410 (M+H)
1551		370 (M+H)

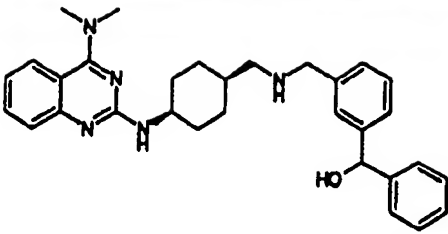
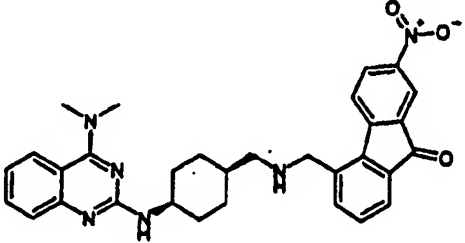
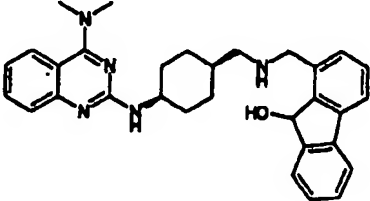
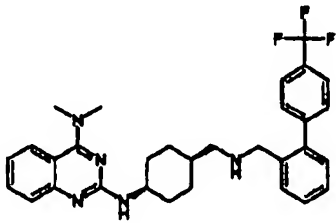
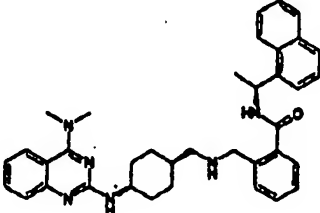
Compounds		
1552		410 (M + H)
1553		432 (M + H)
1554		474 (M + H)
1555		458 (M + H)
1556		490 (M + H)

1557		535 (M + H)
1558		430 (M + H)
1559		552 (M + H)
1560		433 (M + H)
1561		536 (M + H)

1562		506 (M + H)
1563		429 (M + H)
1564		486 (M + H)
1565		443 (M + H)
1566		636 (M + H)



1567		705 (M + H)
1568		559 (M + H)
1569		569 (M + H)
1570		480 (M + H)
1571		494 (M + H)

1572		496 (M + H)
1573		537 (M + H)
1574		494 (M + H)
1575		534 (M + H)
1576		587 (M + H)

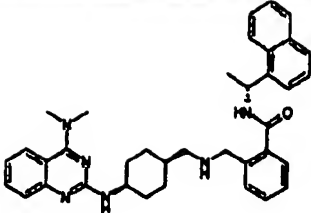
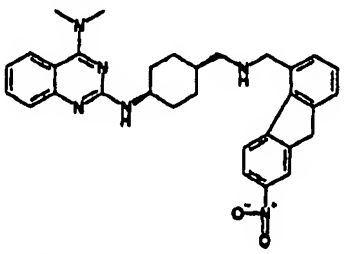
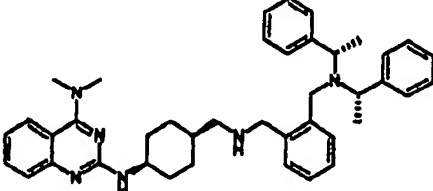
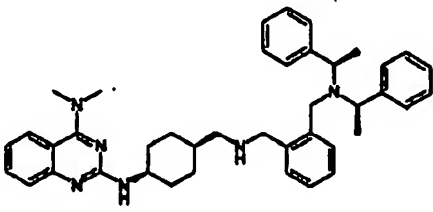
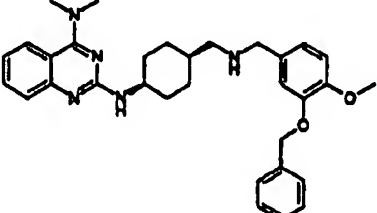
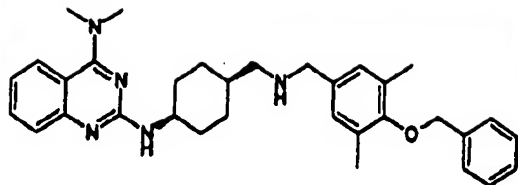
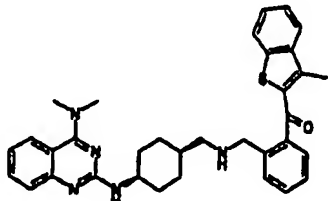
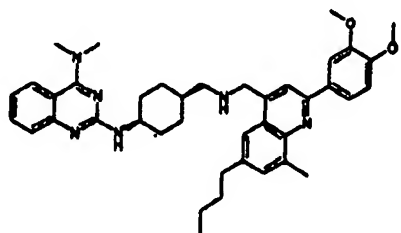
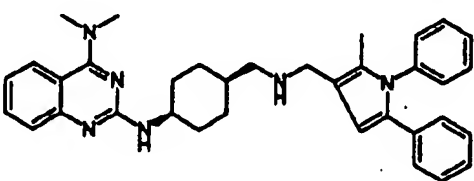
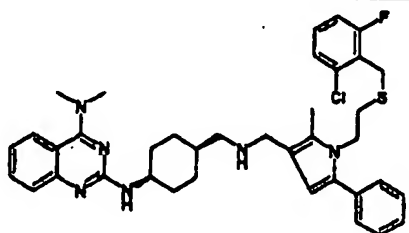
1577		587 (M + H)
1578		523 (M + H)
1579		627 (M + H)
1580		627 (M + H)
1581		526 (M + H)

Table 1		
1582		524 (M + H)
1583		564 (M + H)
1584		647 (M + H)
1585		545 (M + H)
1586		671 (M + H)

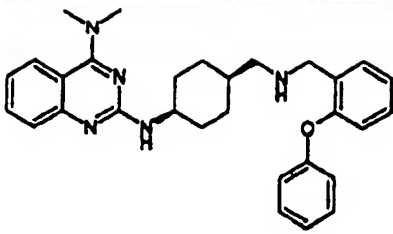
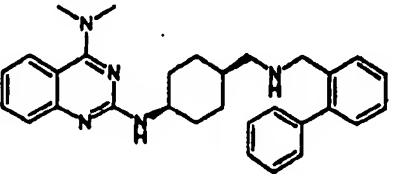
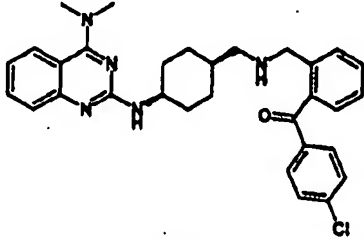
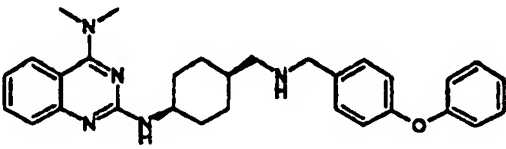
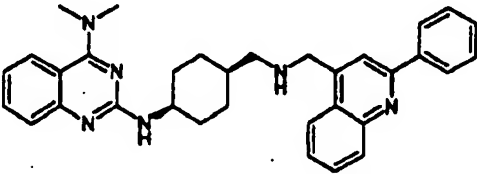
1587		482 (M + H)
1588		466 (M + H)
1589		528 (M + H)
1590		482 (M + H)
1591		517 (M + H)

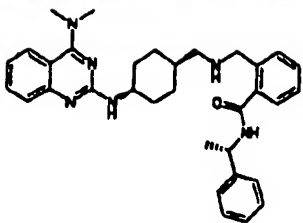
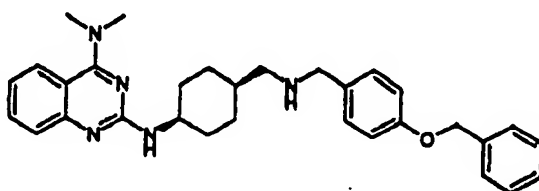
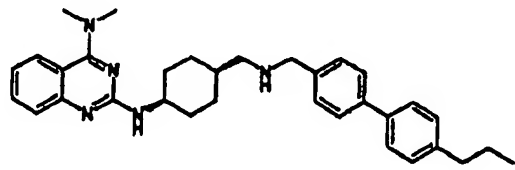
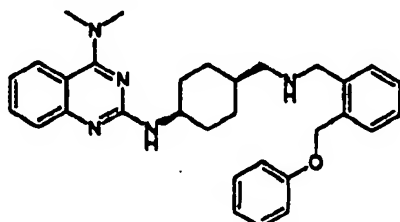
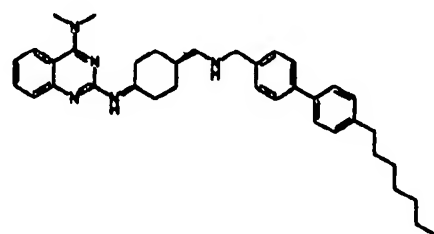
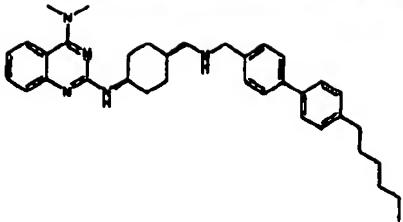
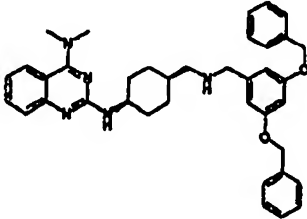
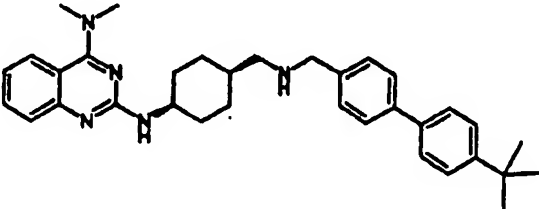
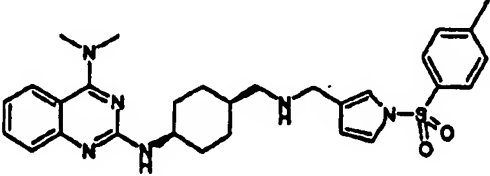
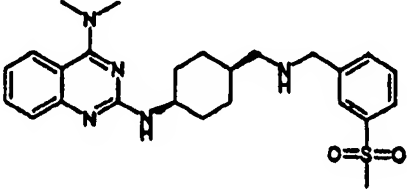
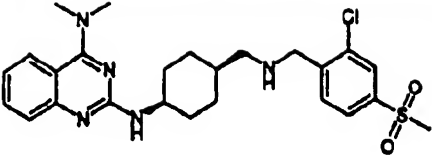
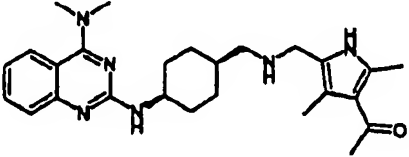
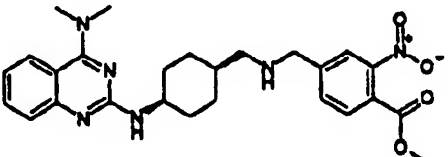
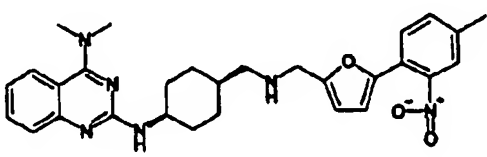
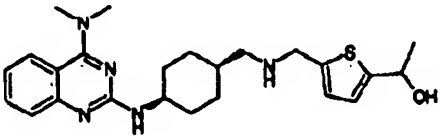
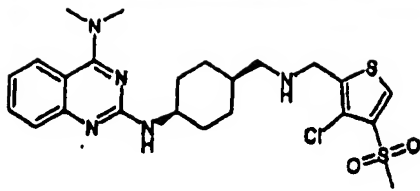
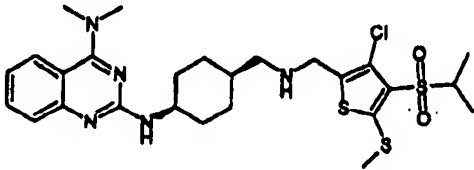
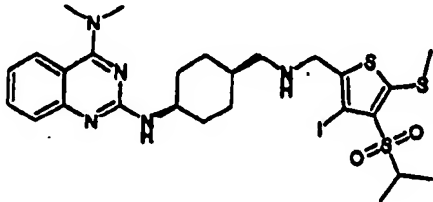
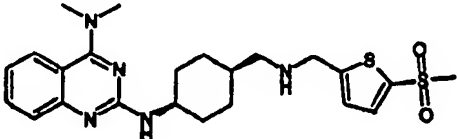
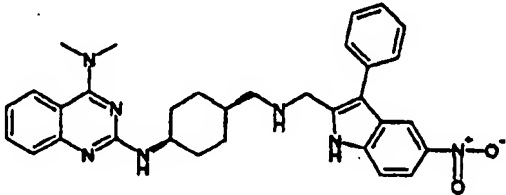
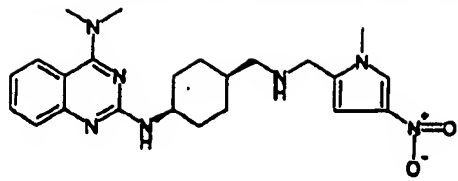
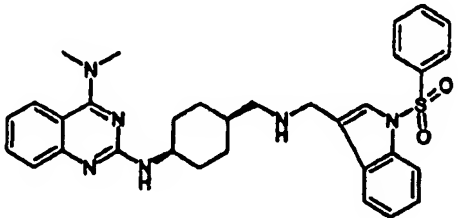
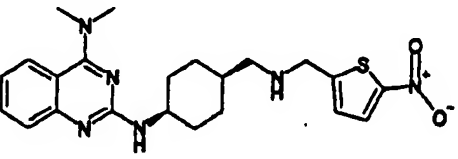
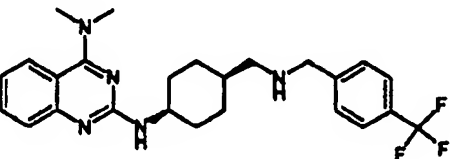
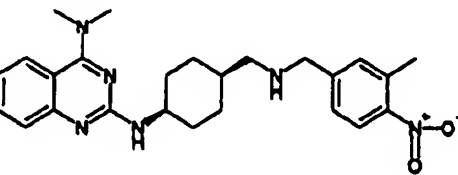
Table 1		
1592		537 (M + H)
1593		496 (M + H)
1594		508 (M + H)
1595		496 (M + H)
1596		564 (M + H)

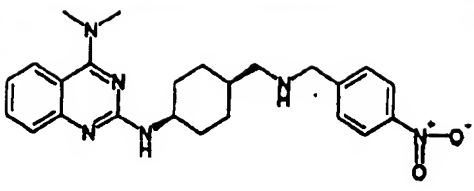
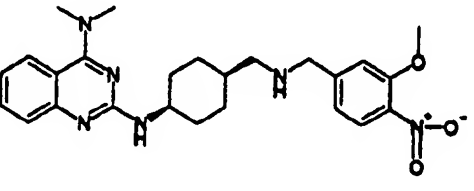
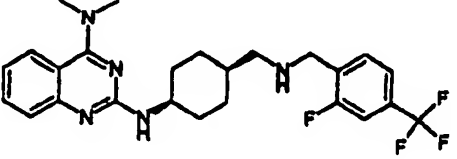
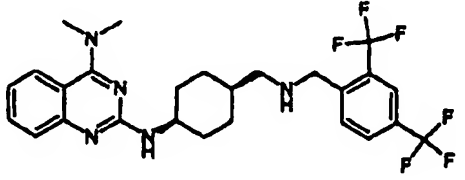
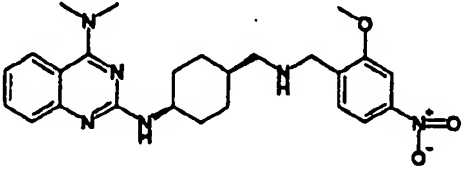
Table S		
1597		550 (M + H)
1598		602 (M + H)
1599		522 (M + H)
1600		533 (M + H)
1601		468 (M + H)

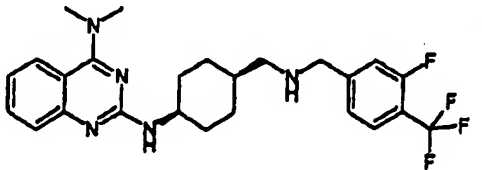
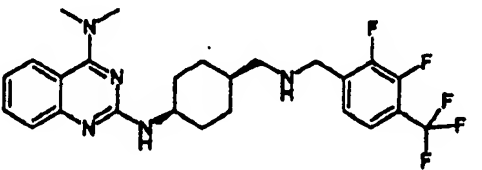
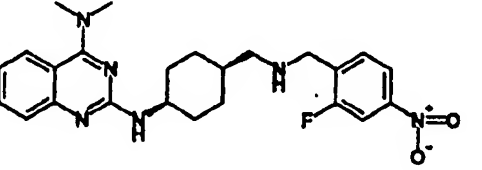
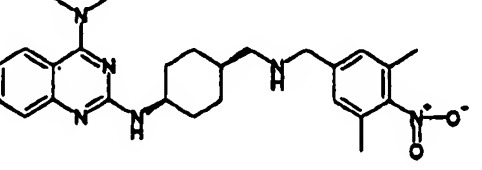
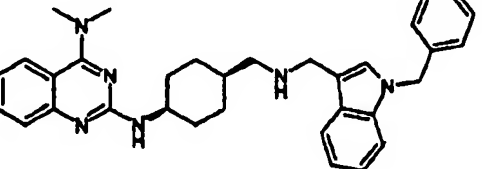
1602		502 (M + H)
1603		449 (M + H)
1604		493 (M + H)
1605		515 (M + H)
1606		440 (M + H)

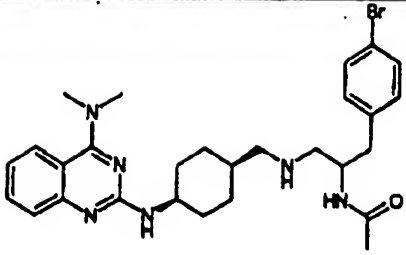
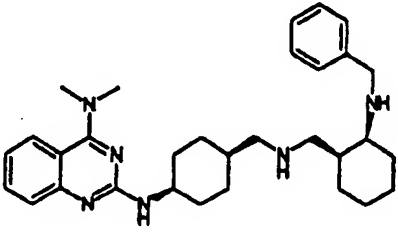
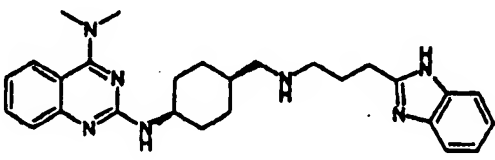
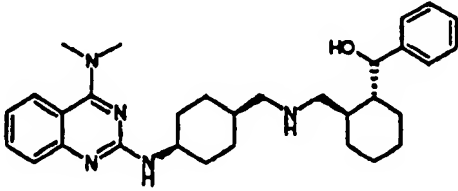
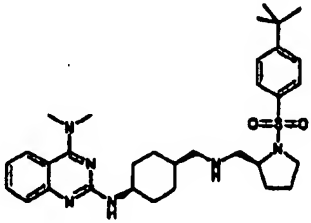


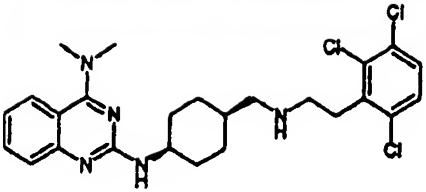
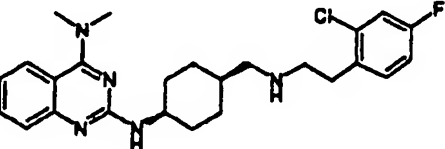
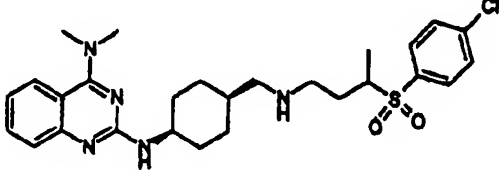
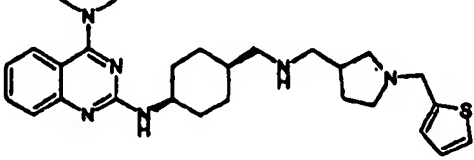
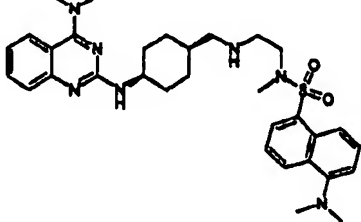
		LC-MS
1607		508 (M + H)
1608		582 (M + H)
1609		674 (M + H)
1610		474 (M + H)
1611		548 (M - H)

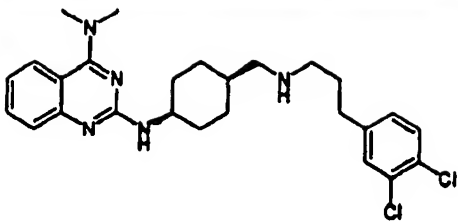
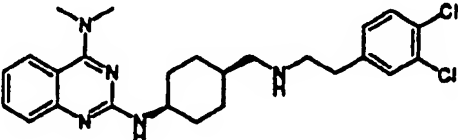
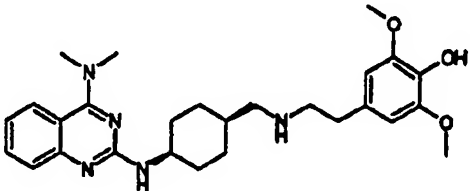
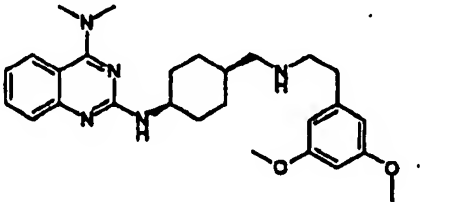
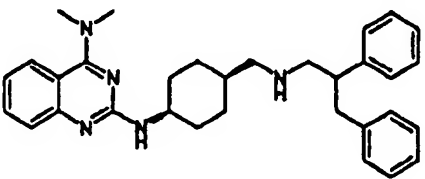
1612		438 (M + H)
1613		569 (M + H)
1614		441 (M + H)
1615		458 (M + H)
1616		449 (M + H)

1617		435 (M + H)
1618		465 (M + H)
1619		476 (M + H)
1620		526 (M + H)
1621		465 (M + H)

1622		476 (M + H)
1623		494 (M + H)
1624		453 (M + H)
1625		463 (M + H)
1626		519 (M + H)

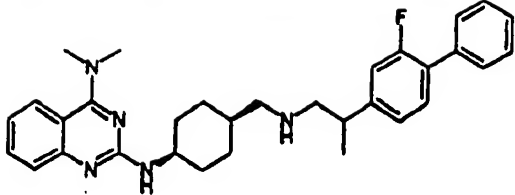
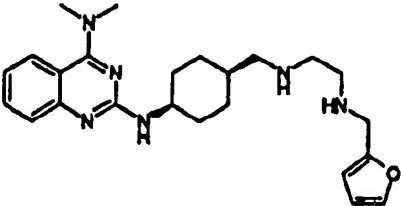
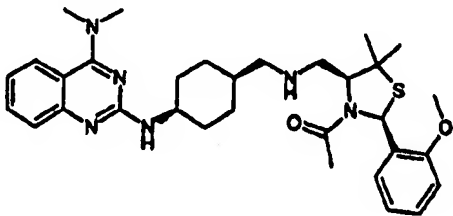
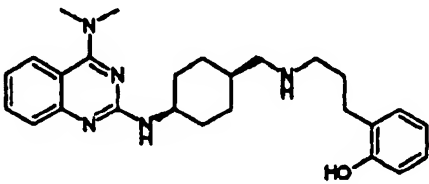
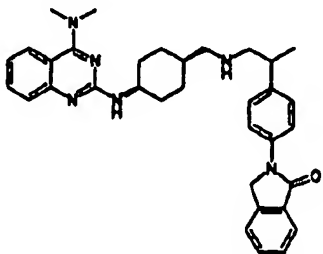
1627		553 (M + H)
1628		501 (M + H)
1629		458 (M + H)
1630		502 (M + H)
1631		579 (M + H)

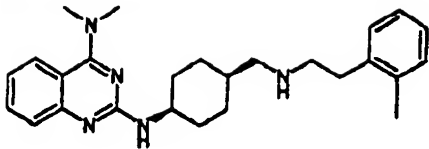
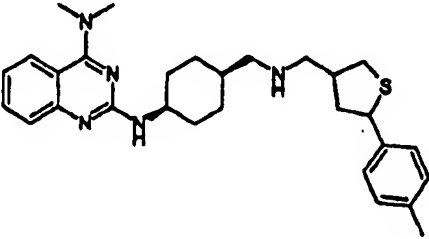
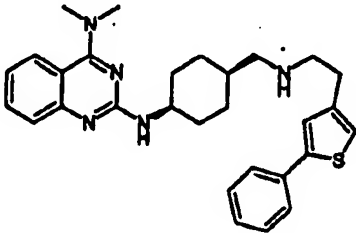
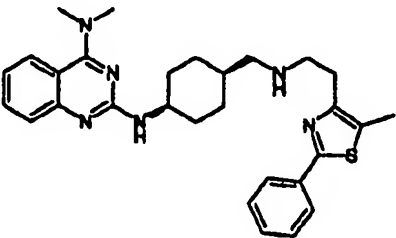
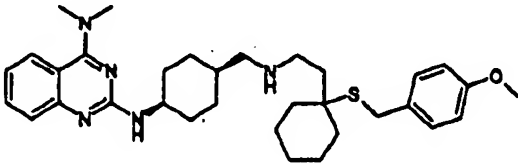
1632		506 (M + H)
1633		456 (M + H)
1634		530 (M + H)
1635		479 (M + H)
1636		590 (M + H)

1637		486 (M + H)
1638		472 (M + H)
1639		480 (M + H)
1640		464 (M + H)
1641		494 (M + H)





1647		512 (M + H)
1648		423 (M + H)
1649		577 (M + H)
1650		434 (M + H)
1651		549 (M + H)

1652		530 (M + H)
1653		490 (M + H)
1654		486 (M + H)
1655		501 (M + H)
1656		562 (M + H)

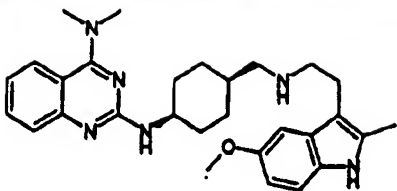
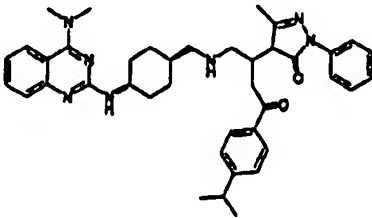
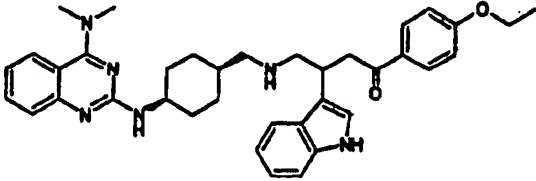
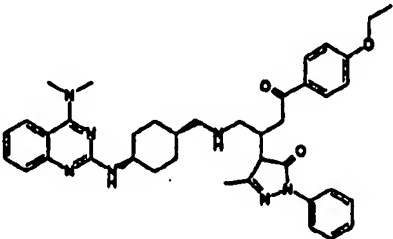
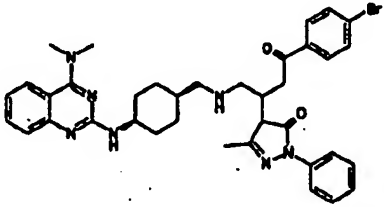
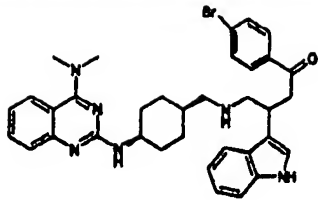
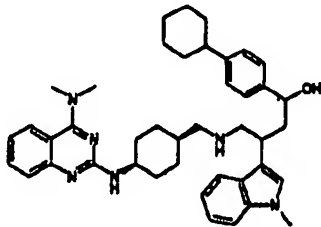
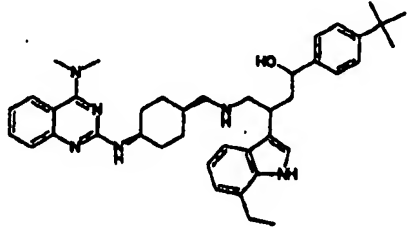
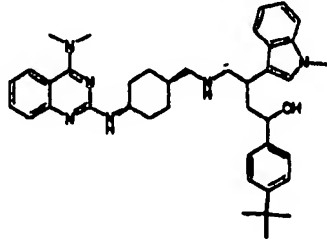
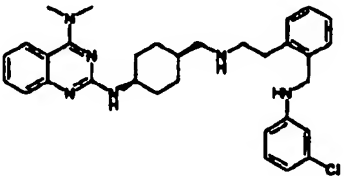
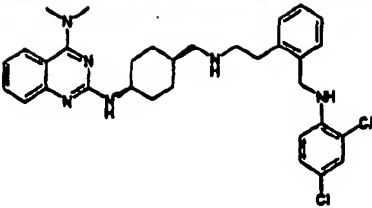
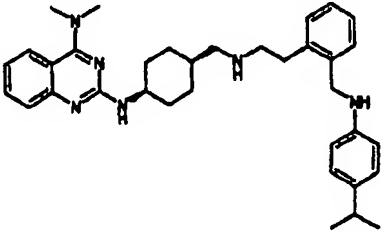
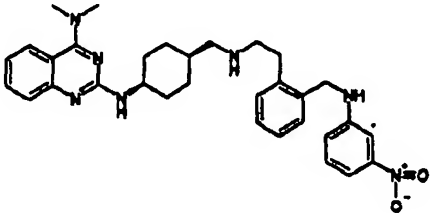
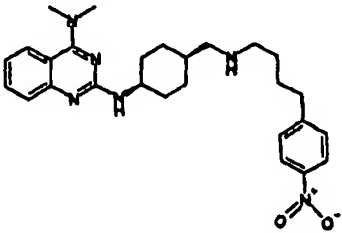
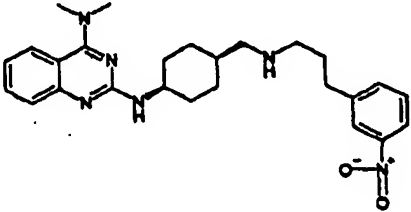
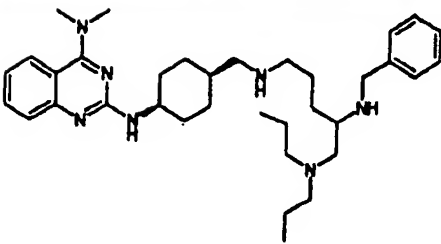
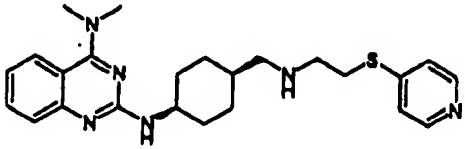
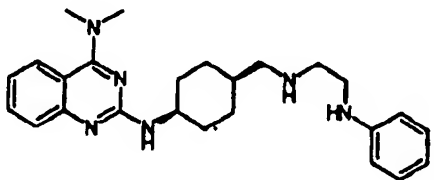
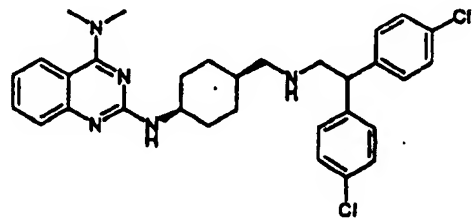
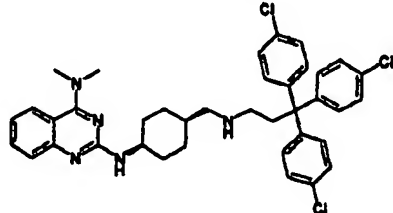
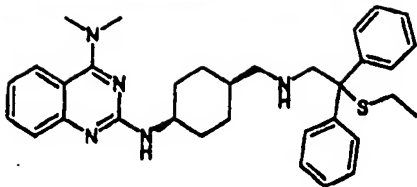
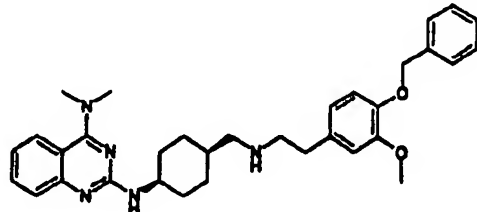
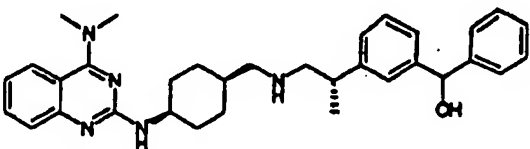
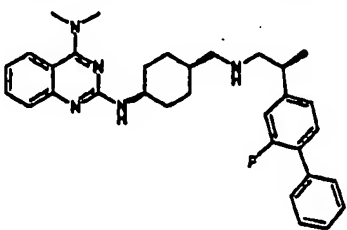
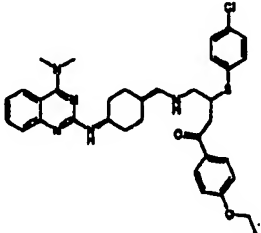
1657		487 (M + H)
1658		660 (M + H)
1659		605 (M + H)
1660		662 (M + H)
1661		696 (M + H)

Table 1		
1662		639 (M + H)
1663		659 (M + H)
1664		647 (M + H)
1665		633 (M + H)
1666		543 (M + H)

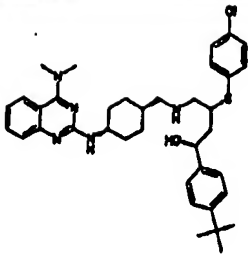
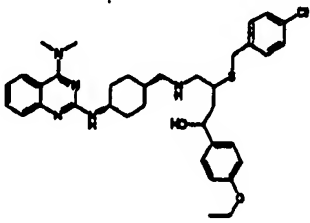
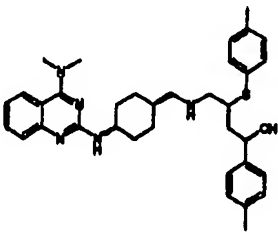
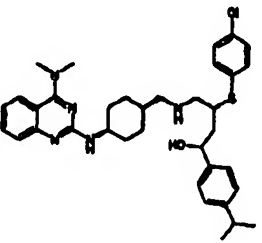
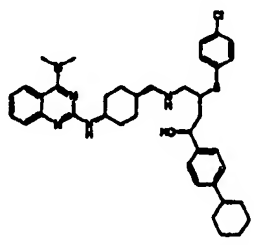
1667		577 (M + H)
1668		551 (M + H)
1669		554 (M + H)
1670		477 (M + H)
1671		463 (M + H)

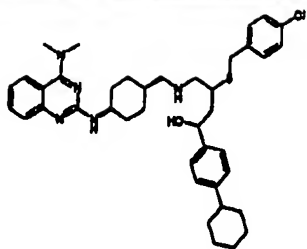
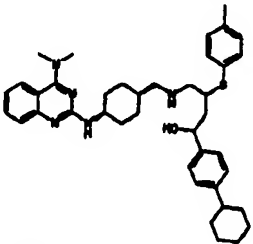
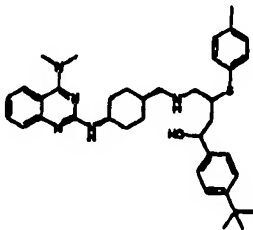
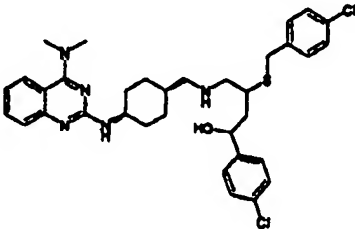
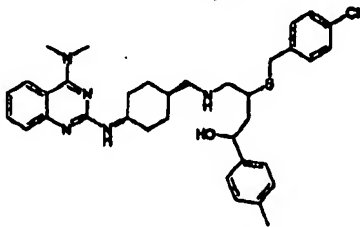


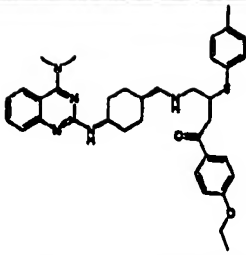
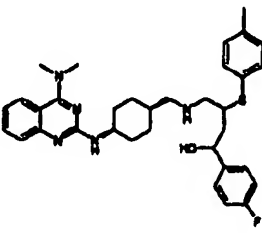
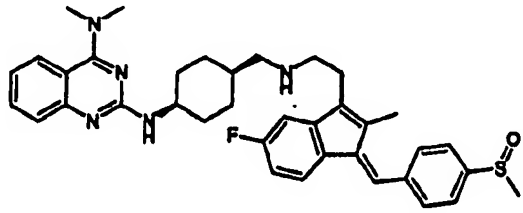
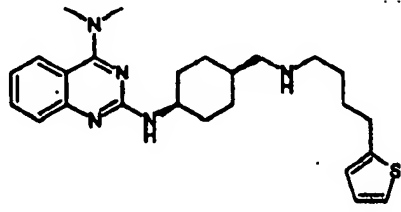
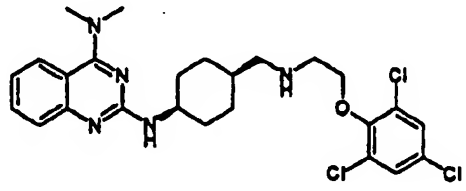
HPLC-MS		
1677		574 (M + H)
1678		437 (M + H)
1679		419 (M + H)
1680		548 (M + H)
1681		672 (M + H)

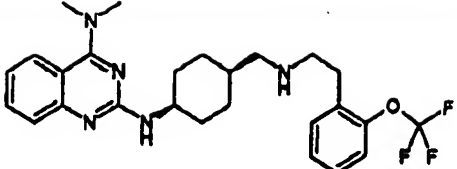
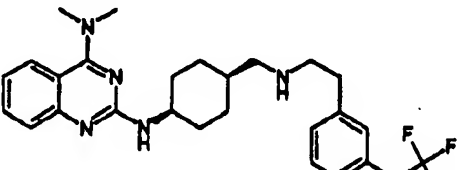
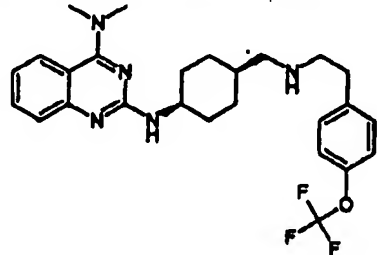
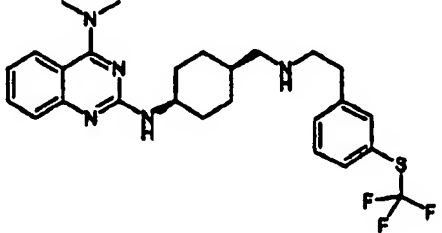
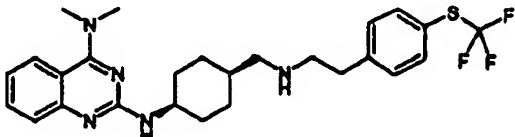
1682		540 (M + H)
1683		540 (M + H)
1684		524 (M + H)
1685		512 (M + H)
1686		632 (M + H)



PG-115		
1687		646 (M + H)
1688		648 (M + H)
1689		584 (M + H)
1690		632 (M + H)
1691		672 (M + H)

1692		686 (M + H)
1693		652 (M + H)
1694		626 (M + H)
1695		638 (M + H)
1696		618 (M + H)

1697		612 (M + H)
1698		588 (M + H)
1699		624 (M + H)
1700		438 (M + H)
1701		522 (M + H)

1702-1706		
1702		488 (M + H)
1703		488 (M + H)
1704		488 (M + H)
1705		504 (M + H)
1706		504 (M + H)

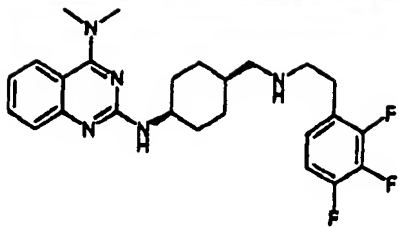
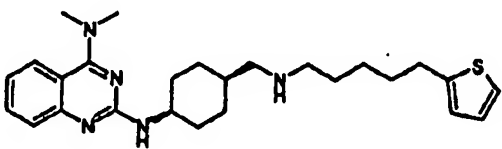
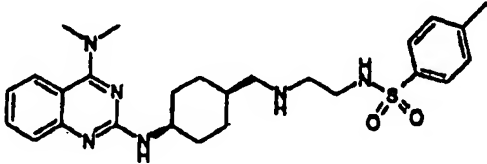
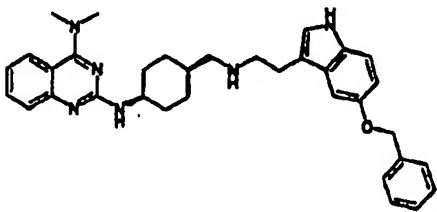
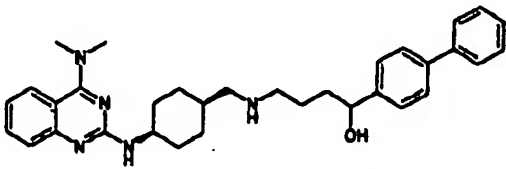
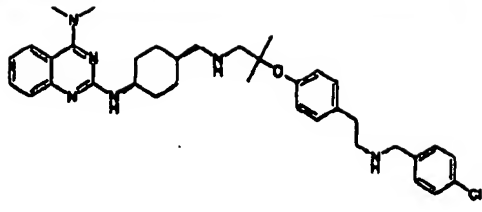
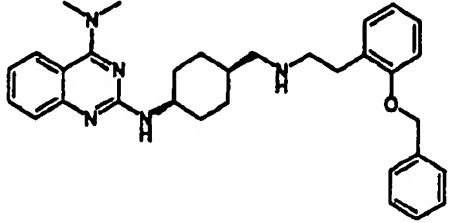
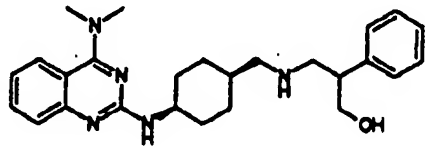
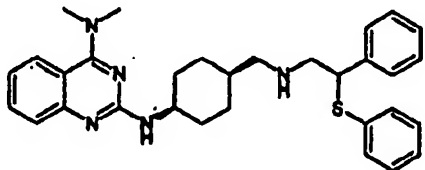
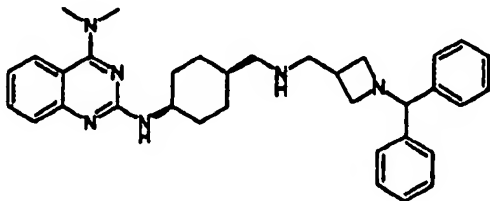
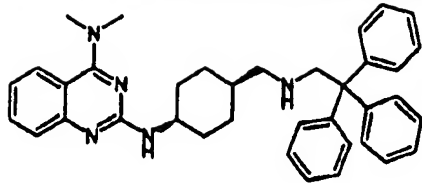
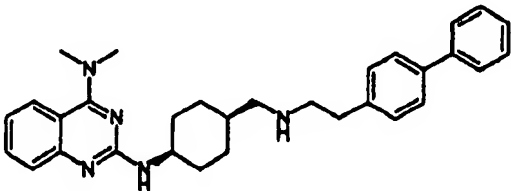
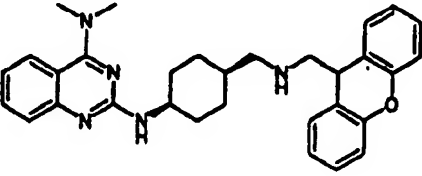
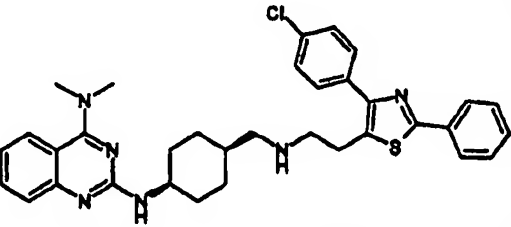
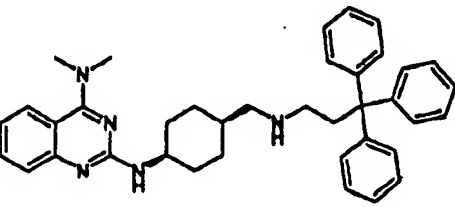
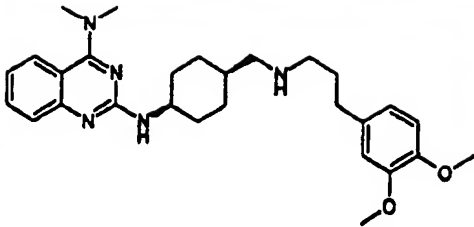
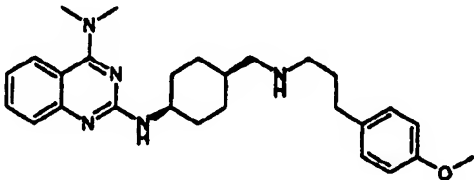
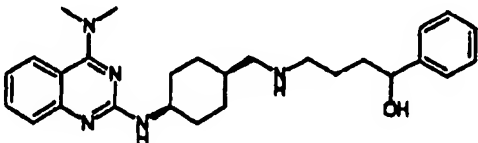
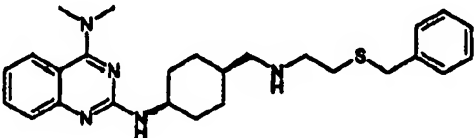
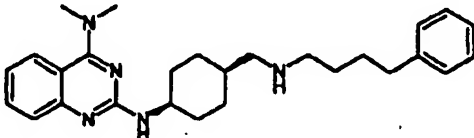
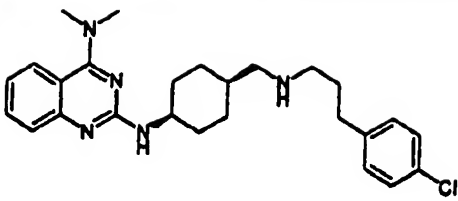
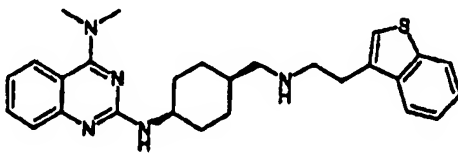
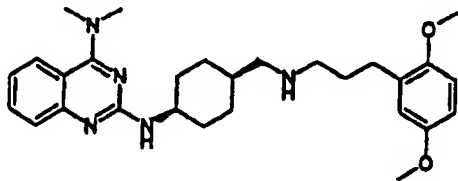
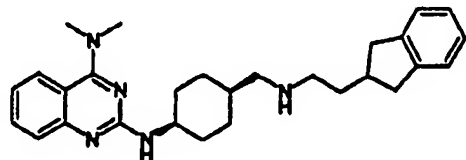
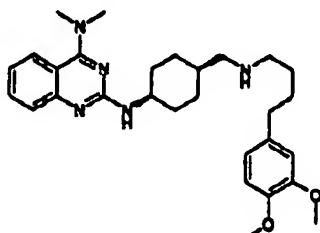
1707		458 (M + H)
1708		452 (M + H)
1709		497 (M + H)
1710		549 (M + H)
1711		524 (M + H)

Table 1		
Compound	Chemical Structure	Mass (M + H)
1712		615 (M + H)
1713		510 (M + H)
1714		434 (M + H)
1715		512 (M + H)
1716		535 (M + H)

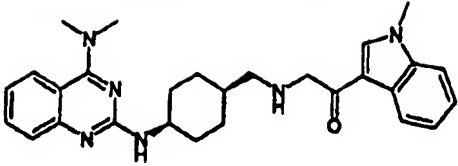
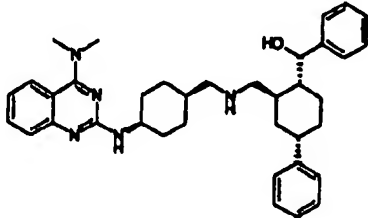
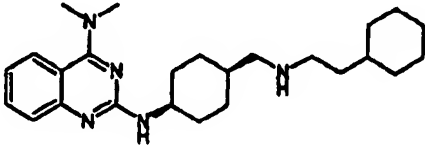
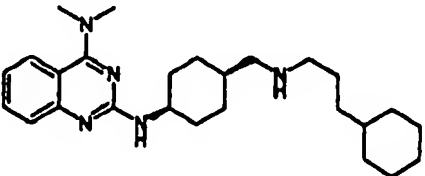
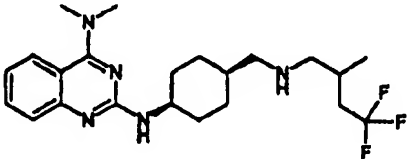
1717		556 (M + H)
1718		480 (M + H)
1719		494 (M + H)
1720		597 (M + H)
1721		570 (M + H)

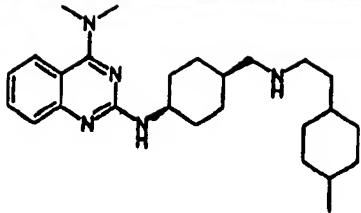
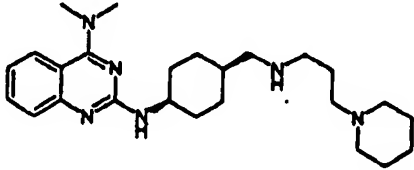
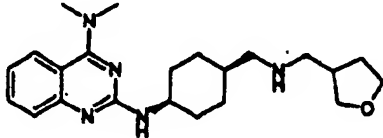
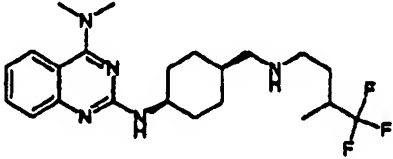
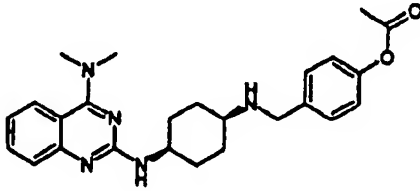
LC-MS		
1722		478 (M + H)
1723		448 (M + H)
1724		448 (M + H)
1725		450 (M + H)
1726		432 (M + H)

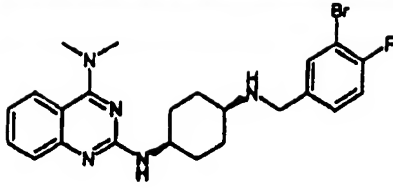
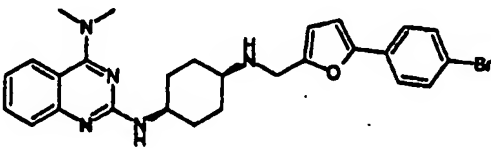
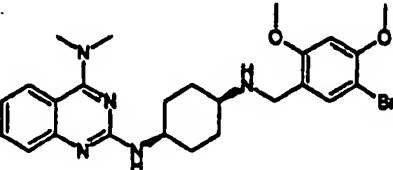
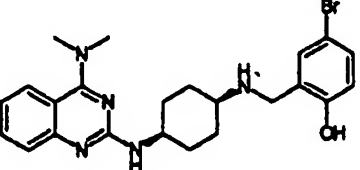
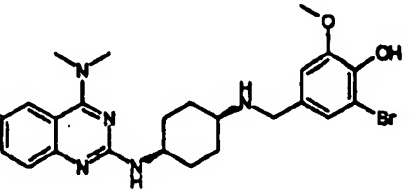


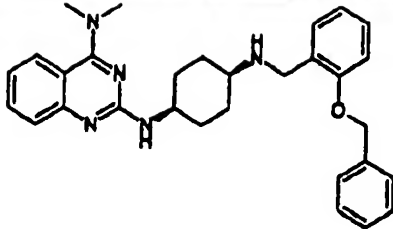
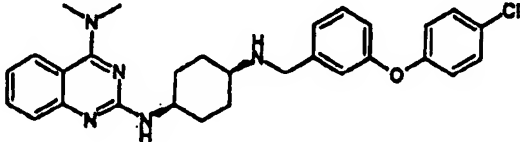
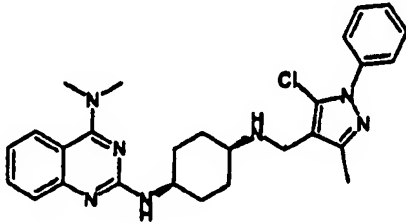
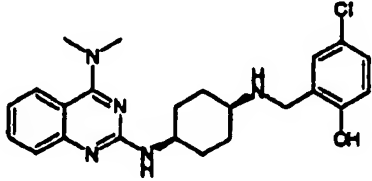
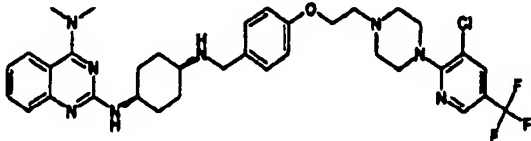
1727		452 (M + H)
1728		460 (M + H)
1729		478 (M + H)
1730		444 (M + H)
1731		492 (M + H)

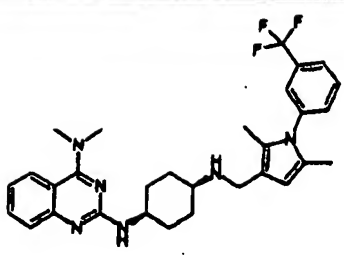
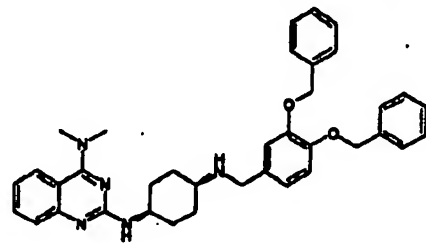
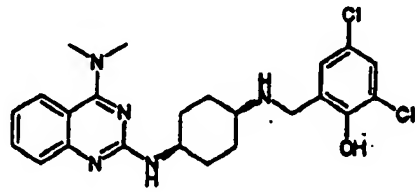
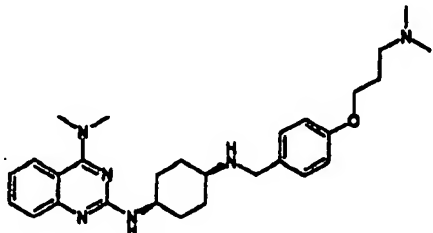
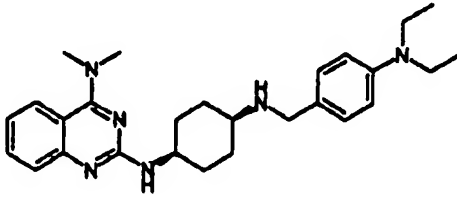


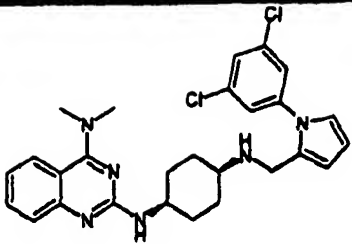
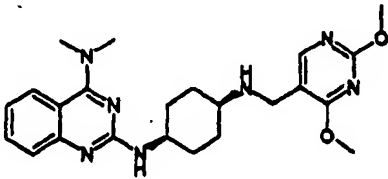
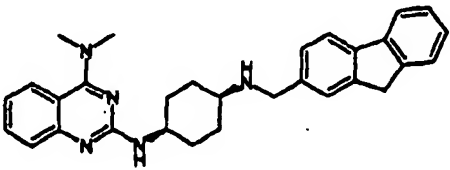
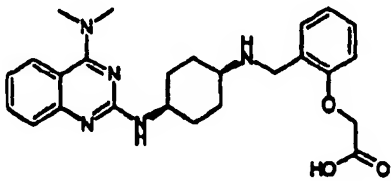
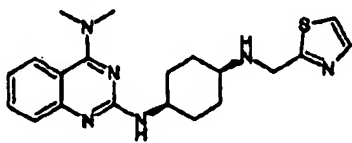
1737		471 (M + H)
1738		578 (M + H)
1739		410 (M + H)
1740		424 (M + H)
1741		424 (M + H)

PMMS		
1742		424 (M + H)
1743		447 (M + Na)
1744		384 (M + H)
1745		424 (M + H)
1746		434 (M + H)

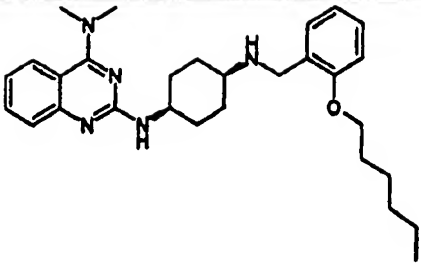
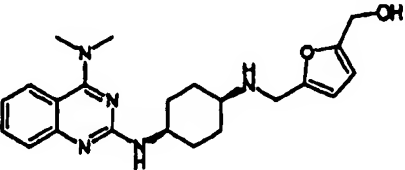
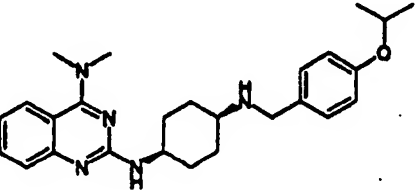
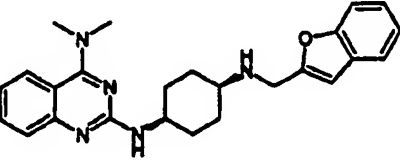
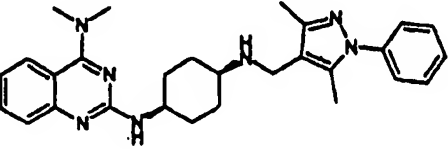
1747		472 (M + H)
1748		520 (M + H)
1749		514 (M + H)
1750		470 (M + H)
1751		500 (M + H)

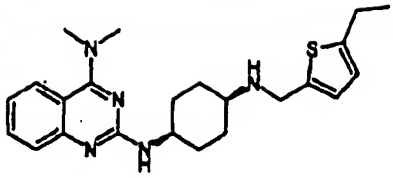
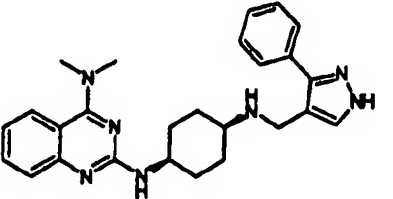
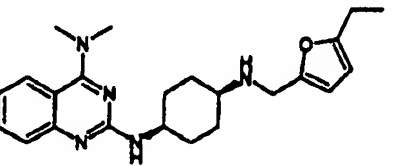
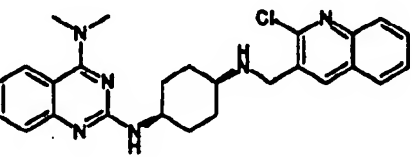
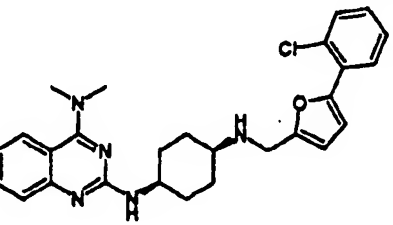
1752		482 (M + H)
1753		502 (M + H)
1754		490 (M + H)
1755		426 (M + H)
1756		683 (M + H)

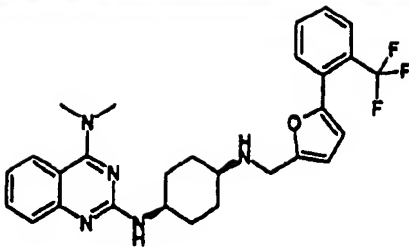
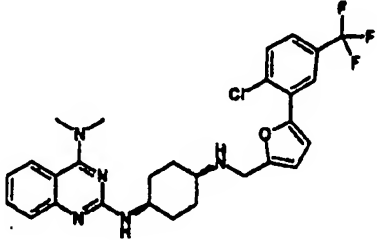
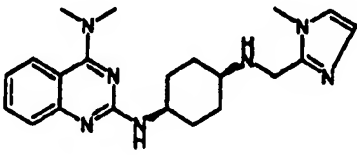
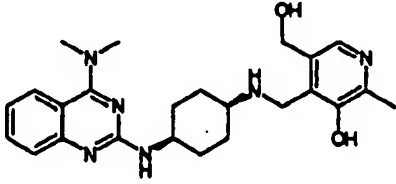
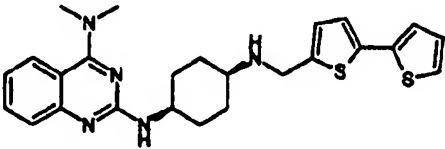
PC-MS		
1757		537 (M + H)
1758		588 (M + H)
1759		460 (M + H)
1760		477 (M + H)
1761		447 (M + H)

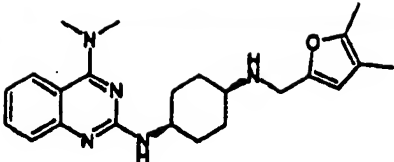
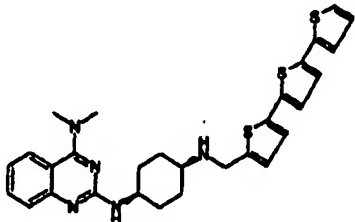
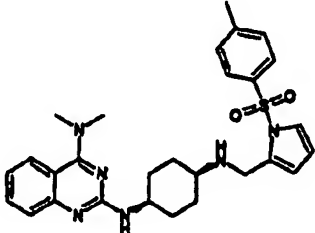
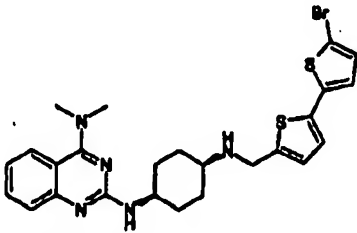
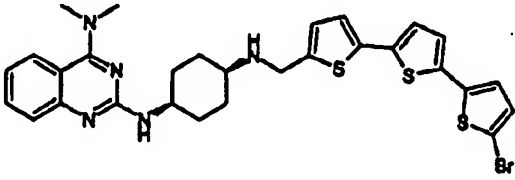
1762		509 (M + H)
1763		438 (M + H)
1764		464 (M + H)
1765		450 (M + H)
1766		383 (M + H)

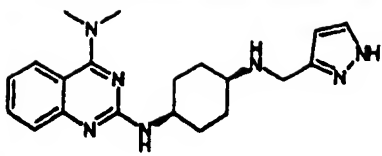
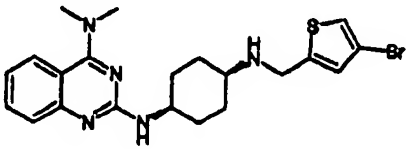
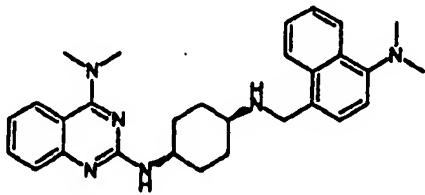
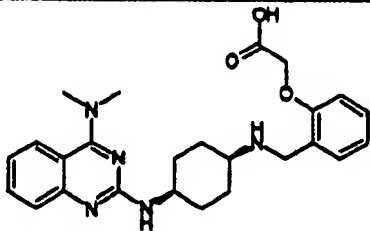
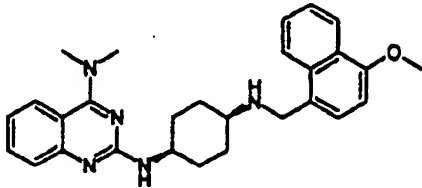


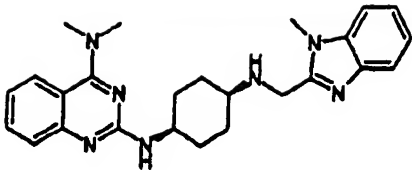
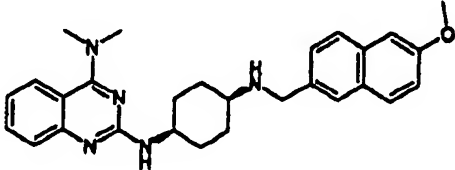
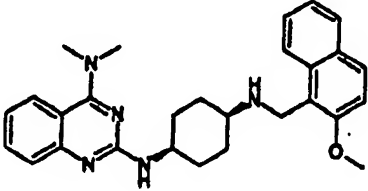
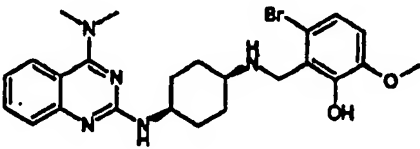
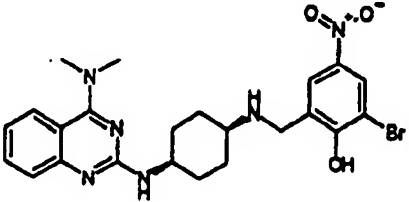
PIMS		
1767		476 (M + H)
1768		396 (M + H)
1769		434 (M + H)
1770		416 (M + H)
1771		470 (M + H)

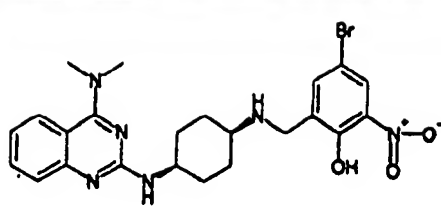
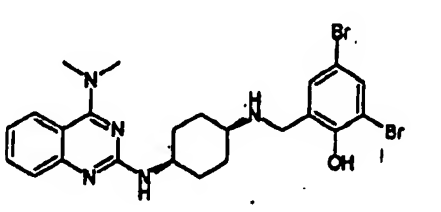
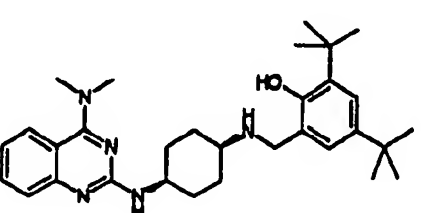
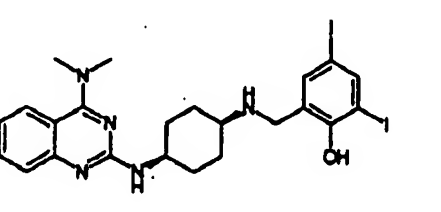
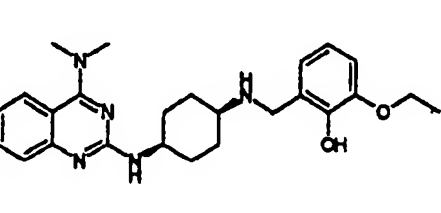
1772		410 (M + H)
1773		442 (M + H)
1774		394 (M + H)
1775		461 (M + H)
1776		476 (M + H)

1777		510 (M + H)
1778		544 (M + H)
1779		380 (M + H)
1780		437 (M + H)
1781		464 (M + H)

1782		394 (M + H)
1783		546 (M + H)
1784		519 (M + H)
1785		542 (M + H)
1786		624 (M + H)

1787		366 (M + H)
1788		460 (M + H)
1789		469 (M + H)
1790		450 (M + H)
1791		456 (M + H)

1792		430 (M + H)
1793		456 (M + H)
1794		456 (M + H)
1795		500 (M + H)
1796		537 (M + Na)

1797		537 (M + Na)
1798		548 (M + H)
1799		504 (M + H)
1800		644 (M + H)
1801		436 (M + H)

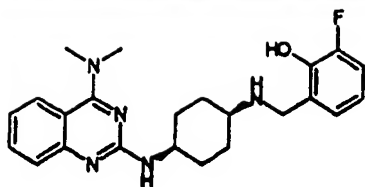
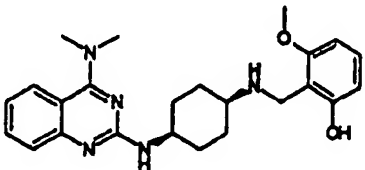
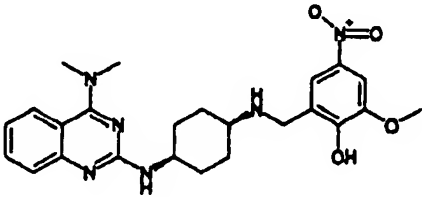
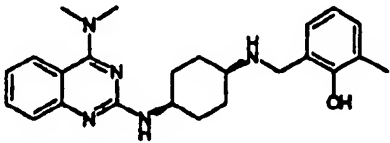
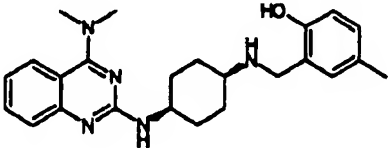
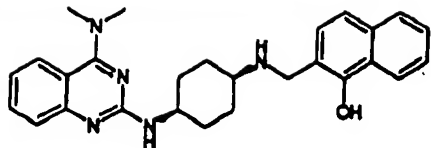
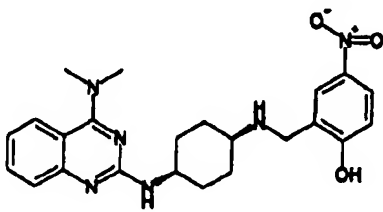
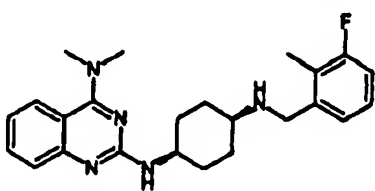
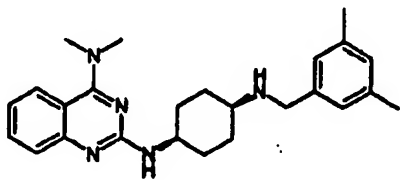
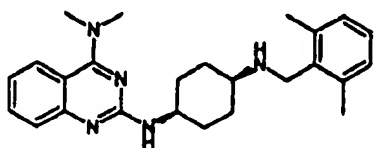
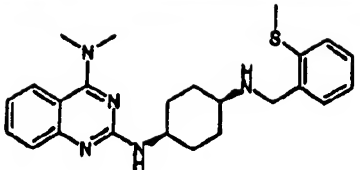
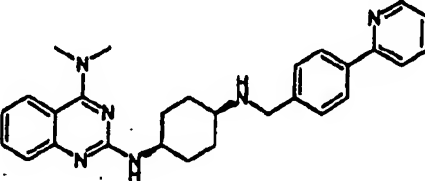
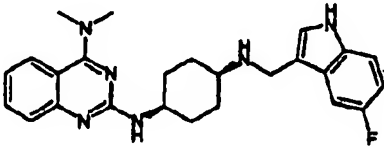
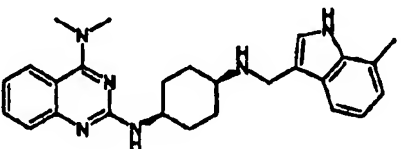
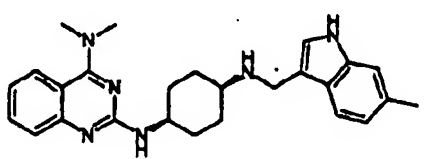
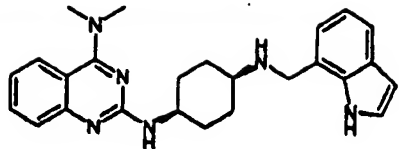
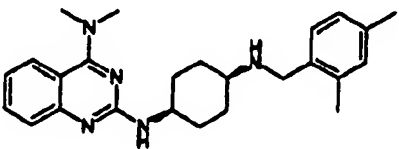
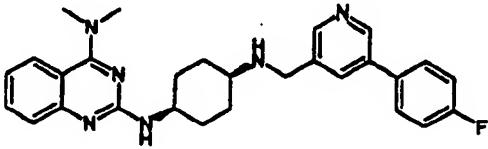
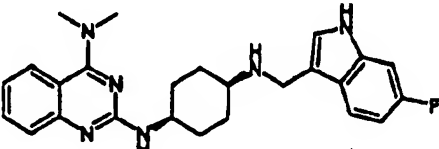
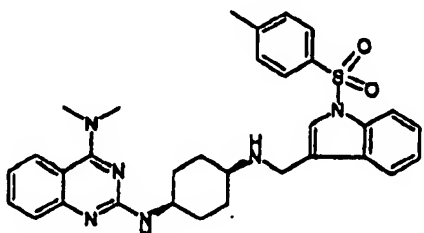
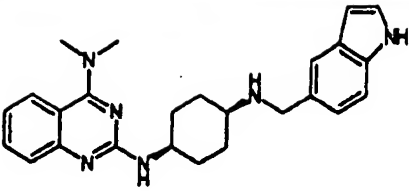
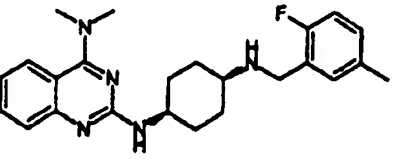
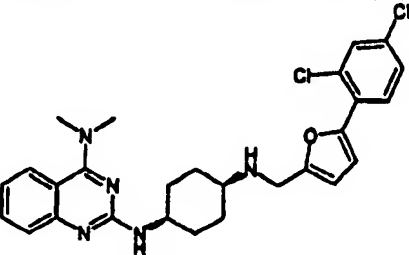
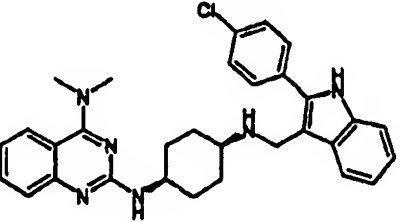
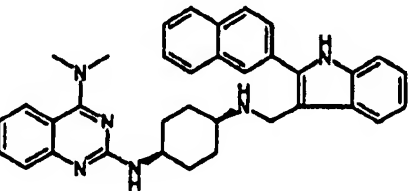
1802		410 (M + H)
1803		422 (M + H)
1804		467 (M + H)
1805		406 (M + H)
1806		406 (M + H)

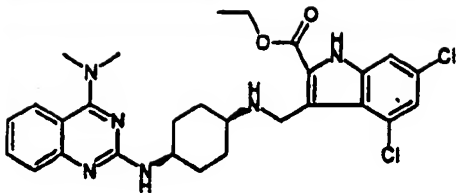
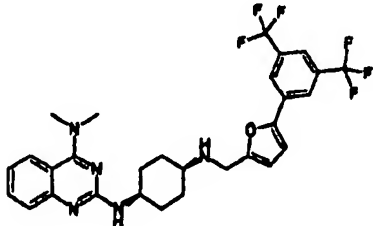
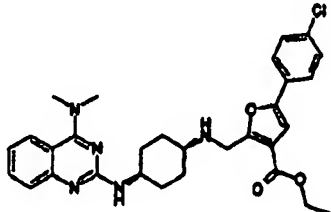
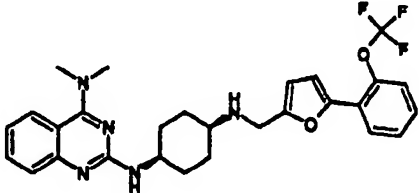
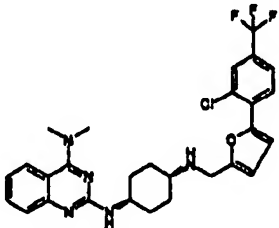


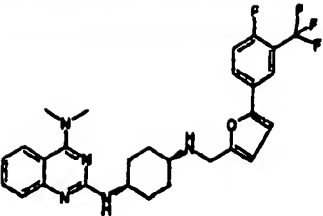
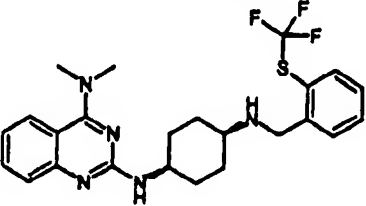
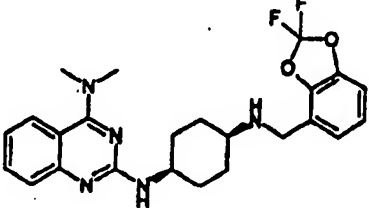
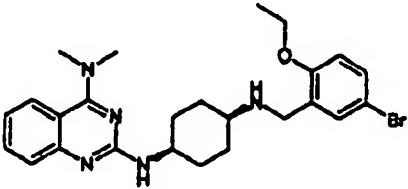
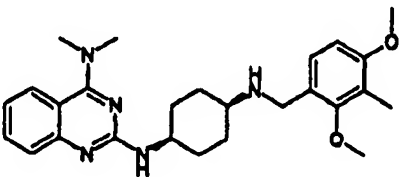
Table 1		
1807		440 (M - H)
1808		437 (M + H)
1809		408 (M + H)
1810		404 (M + H)
1811		404 (M + H)

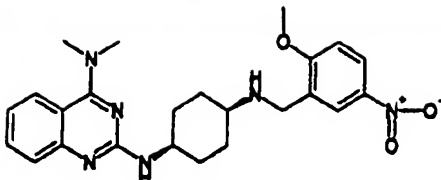
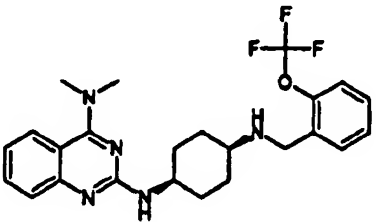
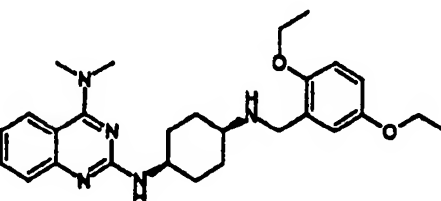
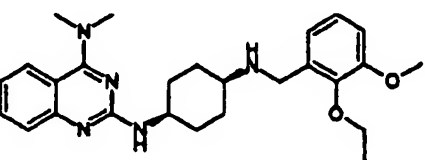
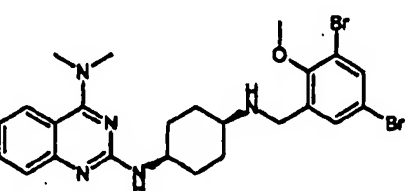
1812		422 (M + H)
1813		453 (M + H)
1814		433 (M + H)
1815		429 (M + H)
1816		429 (M + H)

1817		415 (M + H)
1818		404 (M + H)
1819		471 (M + H)
1820		433 (M + H)
1821		569 (M + H)

1822		415 (M + H)
1823		408 (M + H)
1824		510 (M + H)
1825		525 (M + H)
1826		541 (M + H)

1827		555 (M + H)
1828		578 (M + H)
1829		548 (M + H)
1830		526 (M + H)
1831		544 (M + H)

1832		528 (M + H)
1833		476 (M + H)
1834		456 (M + H)
1835		498 (M + H)
1836		450 (M + H)

1837		451 (M + H)
1838		460 (M + H)
1839		464 (M + H)
1840		450 (M + H)
1841		562 (M + H)

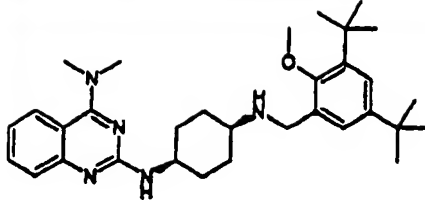
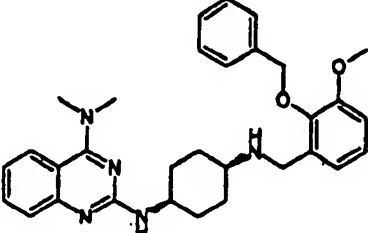
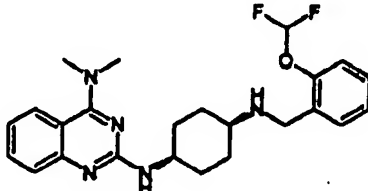
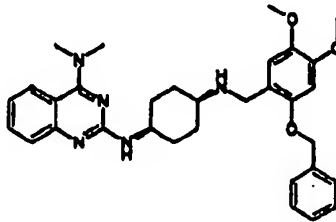
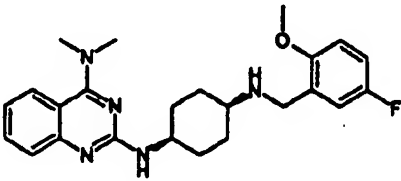
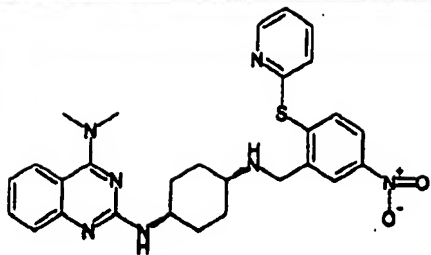
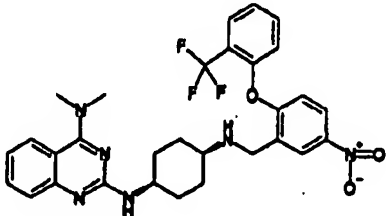
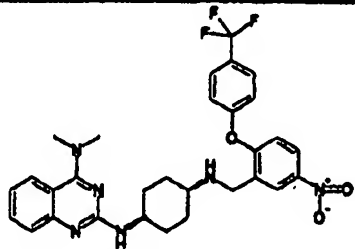
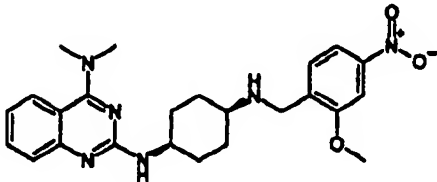
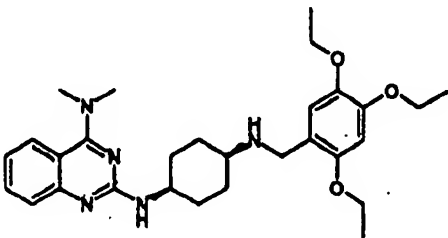
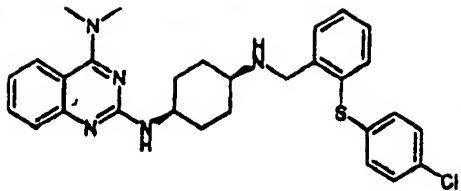
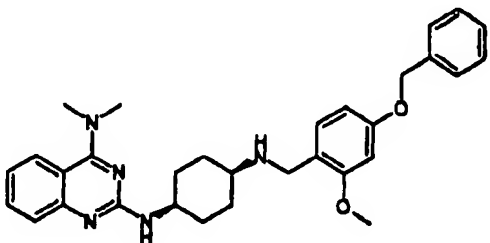
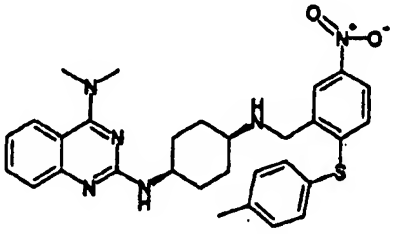
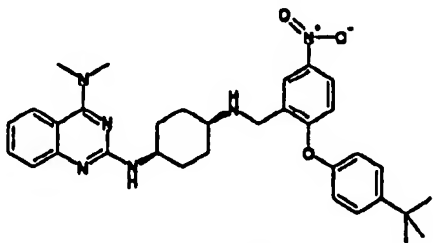
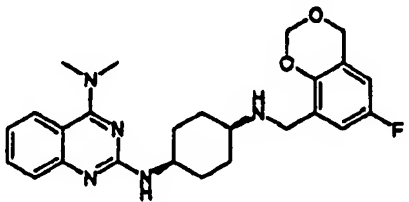
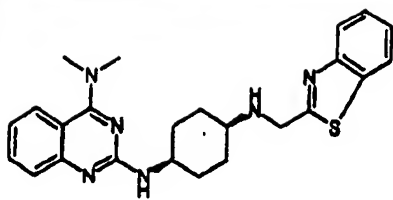
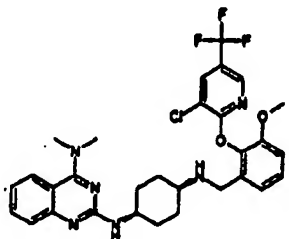
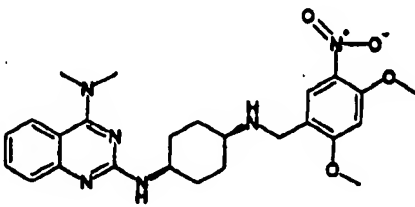
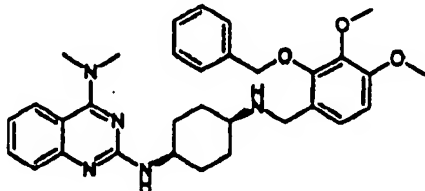
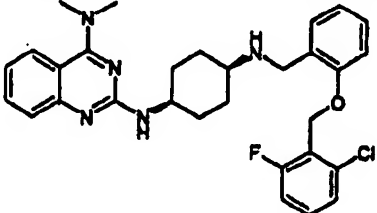
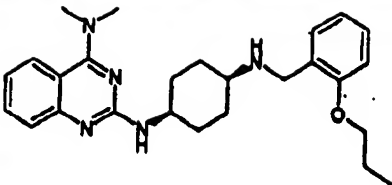
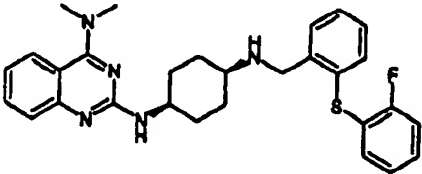
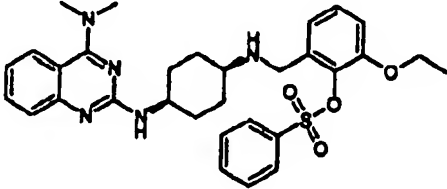
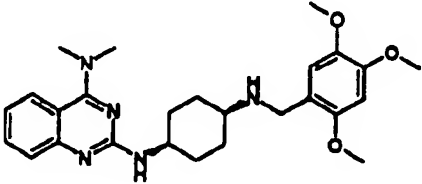
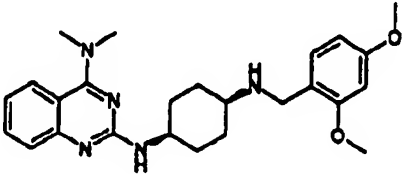
SOT-15		
1842		518 (M + H)
1843		512 (M + H)
1844		442 (M + H)
1845		542 (M + H)
1846		424 (M + H)



Table 1		
1847		530 (M + H)
1848		581 (M + H)
1849		581 (M + H)
1850		451 (M + H)
1851		508 (M + H)

1852		518 (M + H)
1853		512 (M + H)
1854		543 (M + H)
1855		569 (M + H)
1856		452 (M + H)

1857		433 (M + H)
1858		601 (M + H)
1859		481 (M + H)
1860		542 (M + H)
1861		534 (M + H)

1862		434 (M + H)
1863		502 (M + H)
1864		576 (M + H)
1865		466 (M + H)
1866		436 (M + H)

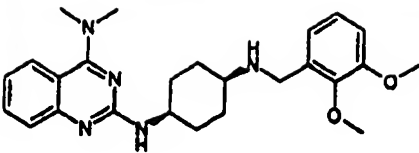
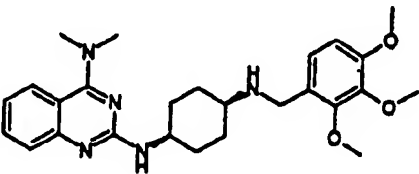
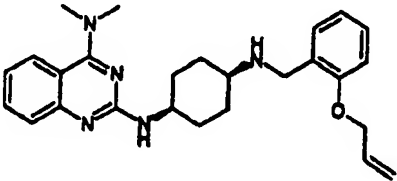
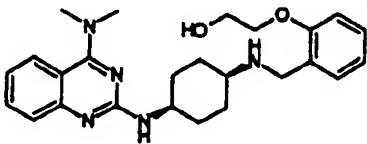
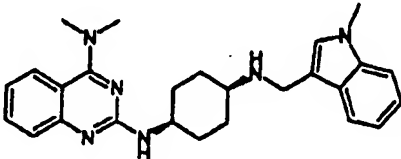
1867		436 (M + H)
1868		466 (M + H)
1869		432 (M + H)
1870		436 (M + H)
1871		429 (M + H)

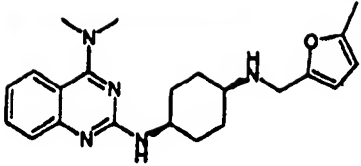
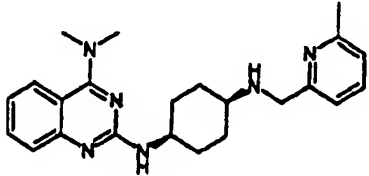
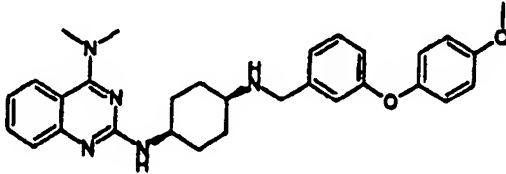
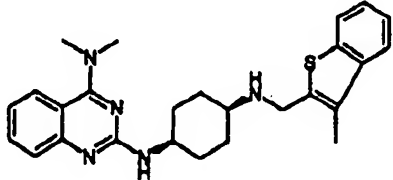
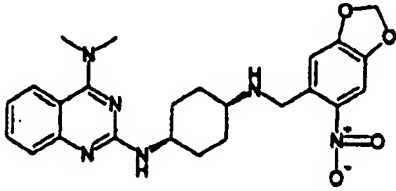
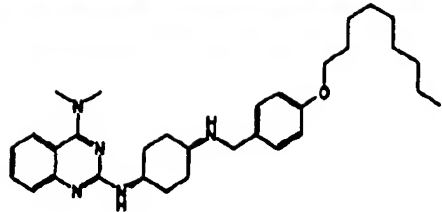
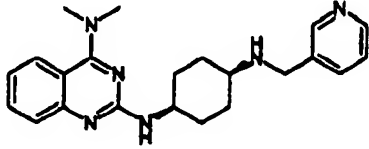
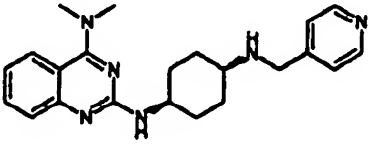
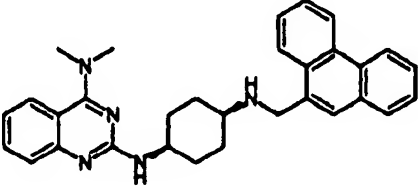
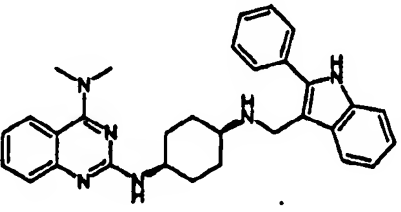
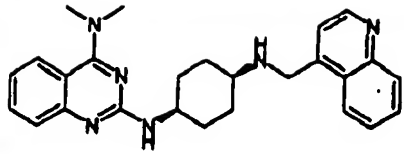
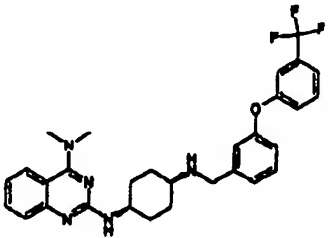
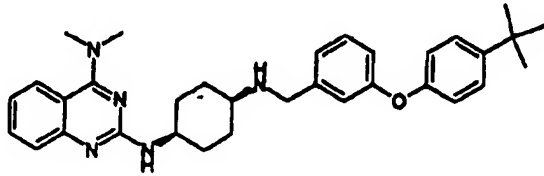
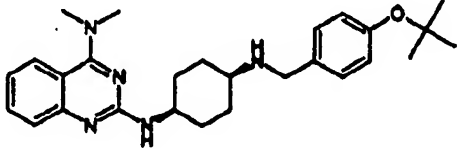
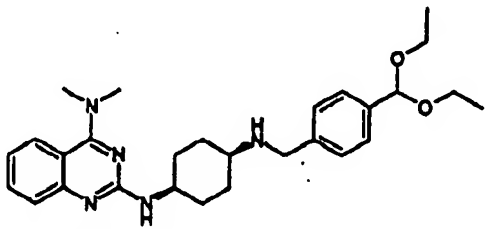
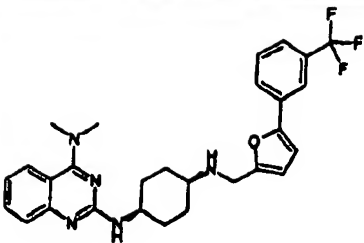
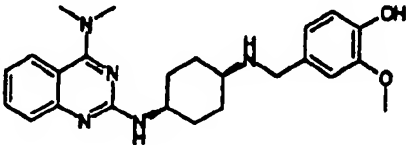
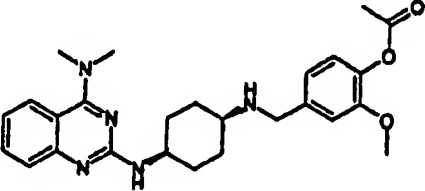
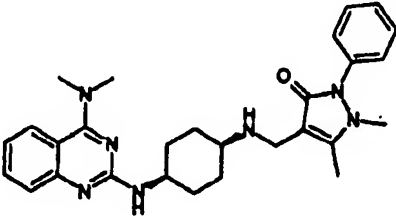
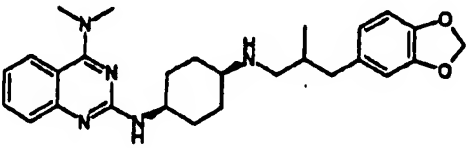
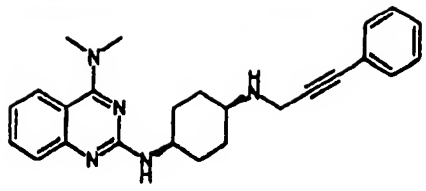
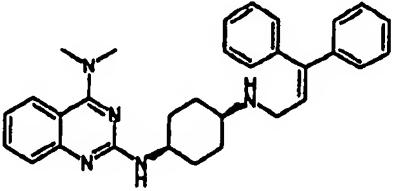
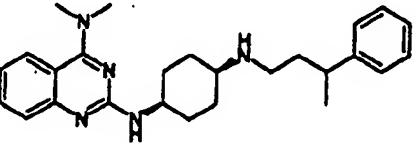
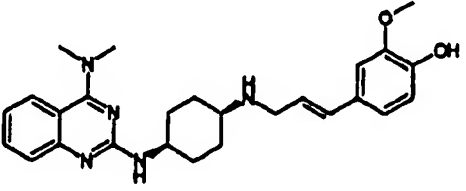
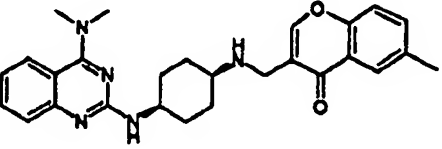
Table 1		
1872		380 (M + H)
1873		391 (M + H)
1874		498 (M + H)
1875		446 (M + H)
1876		465 (M + H)

Table 1		
1877		518 (M + H)
1878		377 (M + H)
1879		377 (M + H)
1880		476 (M + H)
1881		491 (M + H)

1882		427 (M + H)
1883		536 (M + H)
1884		524 (M + H)
1885		448 (M + H)
1886		478 (M + H)



1887		510 (M + H)
1888		422 (M + H)
1889		464 (M + H)
1890		486 (M + H)
1891		462 (M + H)

1892		400 (M + H)
1893		478 (M + H)
1894		418 (M + H)
1895		448 (M + H)
1896		458 (M + H)

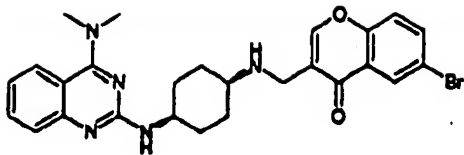
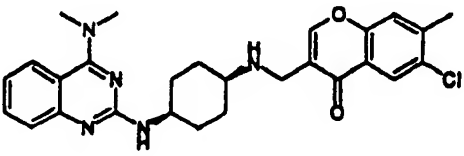
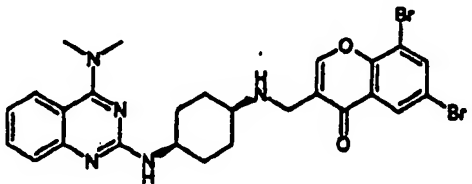
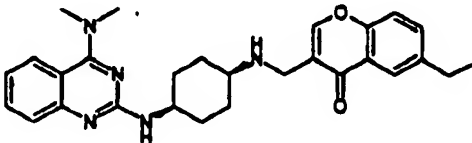
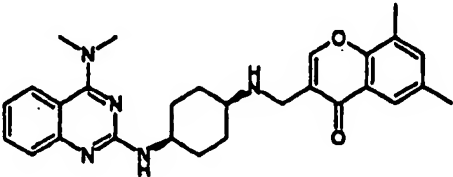
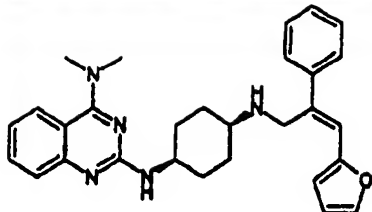
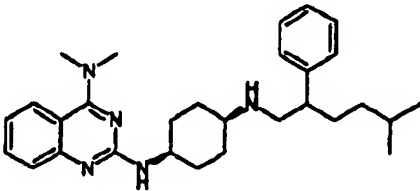
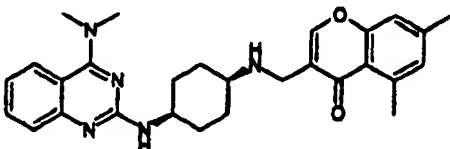
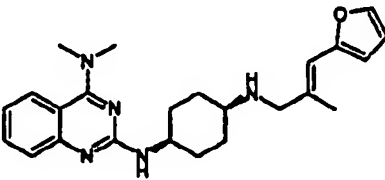
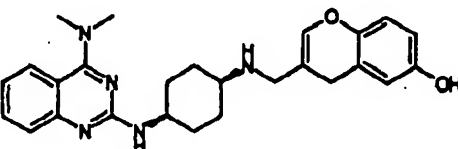
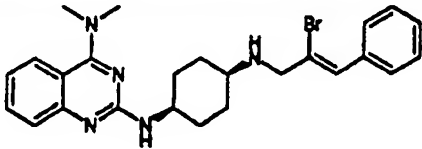
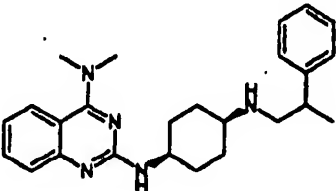
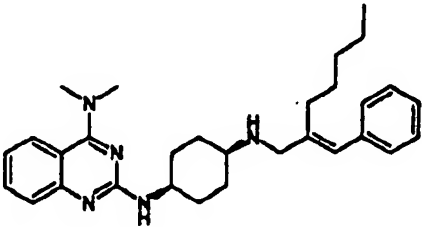
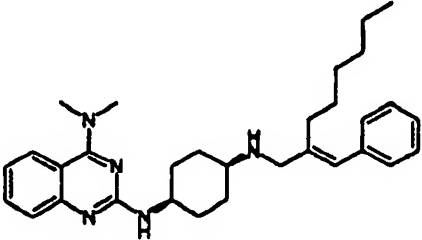
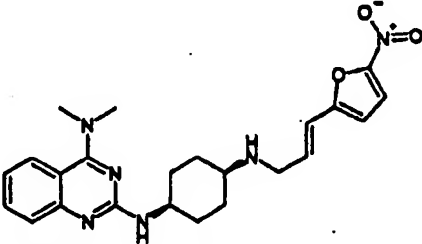
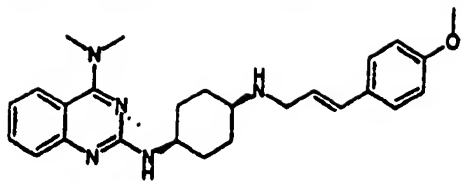
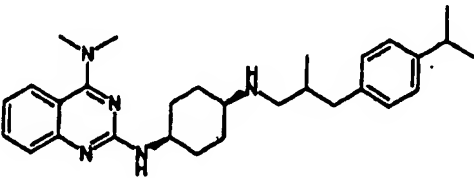
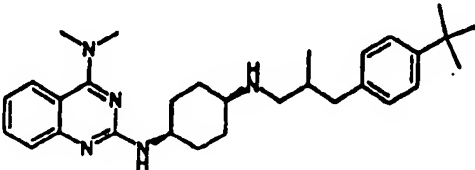
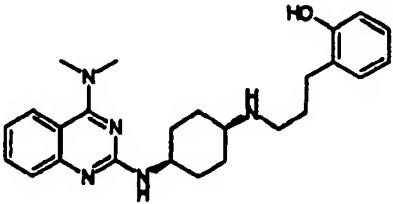
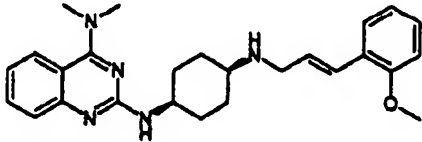
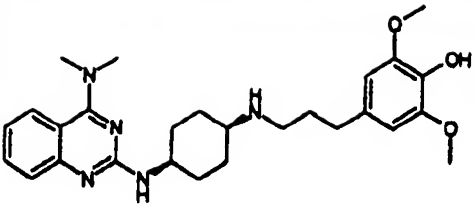
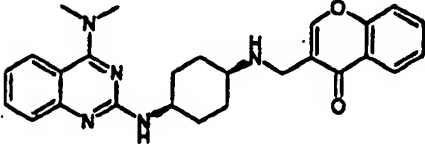
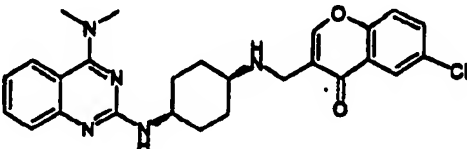
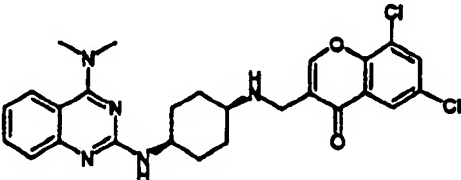
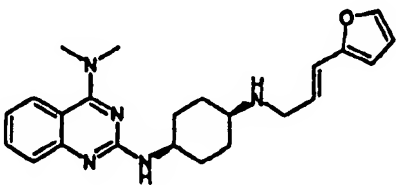
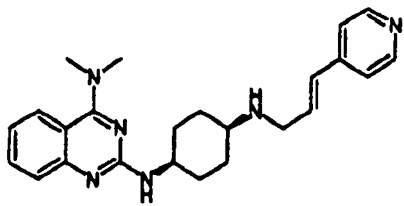
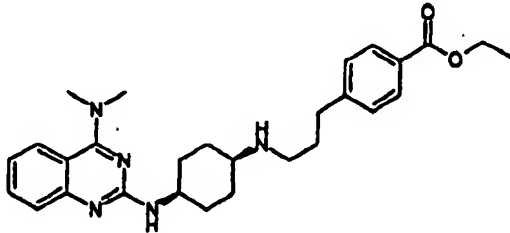
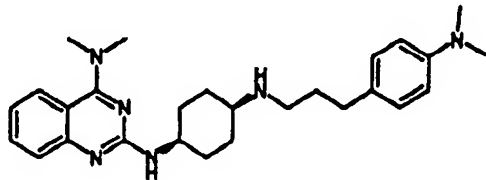
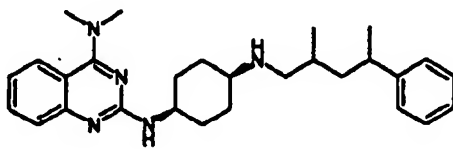
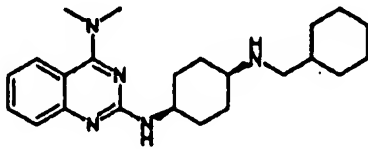
PAGES		
1897		522 (M + H)
1898		492 (M + H)
1899		600 (M + H)
1900		472 (M + H)
1901		472 (M + H)

Table 1		
1902		468 (M + H)
1903		460 (M + H)
1904		472 (M + H)
1905		406 (M + H)
1906		446 (M + H)

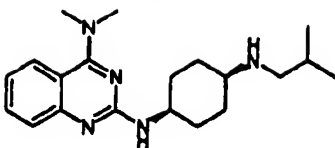
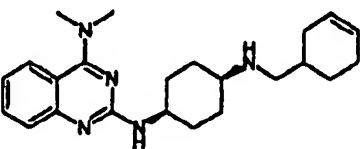
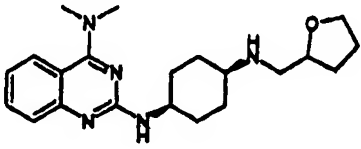
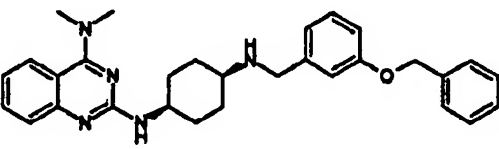
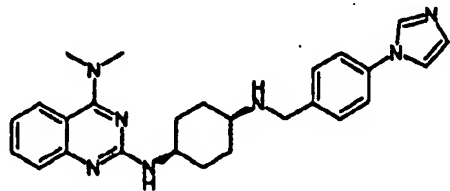
PCMS		
1907		480 (M + H)
1908		404 (M + H)
1909		472 (M + H)
1910		486 (M + H)
1911		437 (M + H)

1912		432 (M + H)
1913		460 (M + H)
1914		474 (M + H)
1915		420 (M + H)
1916		432 (M + H)

1917		480 (M + H)
1918		444 (M + H)
1919		478 (M + H)
1920		512 (M + H)
1921		392 (M + H)

1922		403 (M + H)
1923		476 (M + H)
1924		447 (M + H)
1925		446 (M + H)
1926		382 (M + H)



1927		342 (M + H)
1928		380 (M + H)
1929		370 (M + H)
1930		482 (M + H)
1931		442 (M + H)

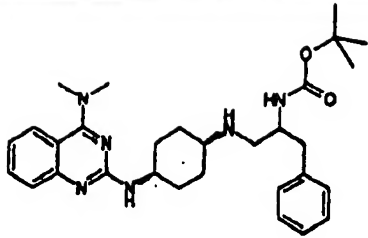
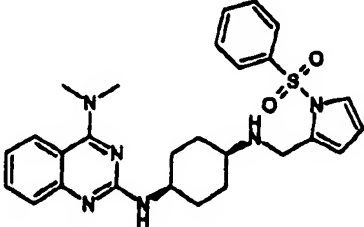
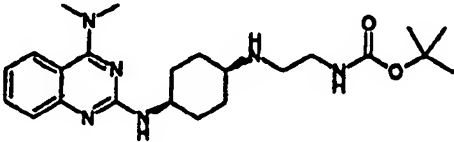
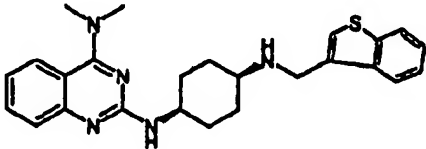
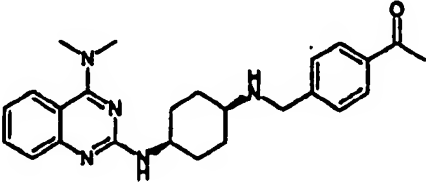
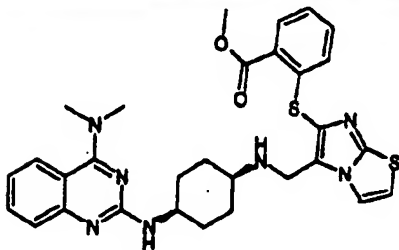
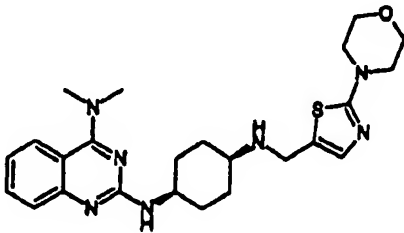
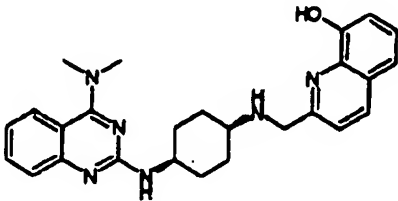
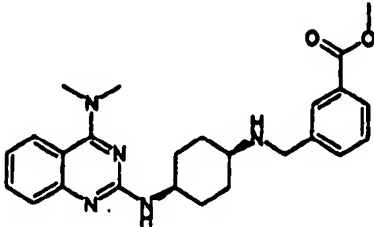
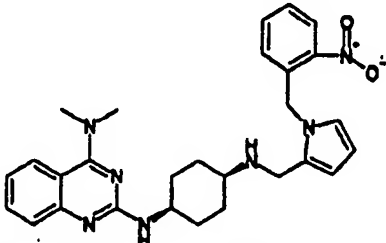
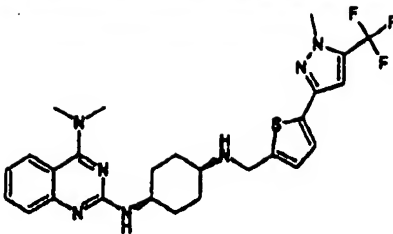
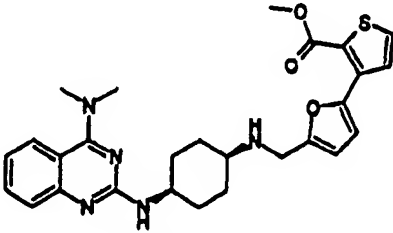
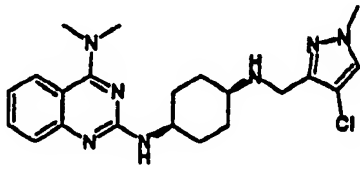
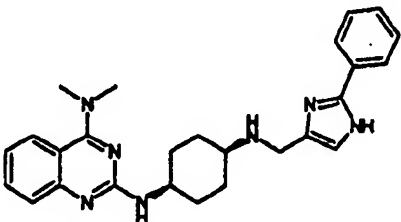
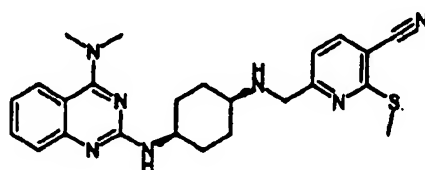
1932		519 (M + H)
1933		505 (M + H)
1934		429 (M + H)
1935		432 (M + H)
1936		418 (M + H)

Table 1		
1937		588 (M + H)
1938		468 (M + H)
1939		443 (M + H)
1940		434 (M + H)
1941		500 (M + H)

1942		530 (M + H)
1943		506 (M + H)
1944		414 (M + H)
1945		442 (M + H)
1946		448 (M + H)

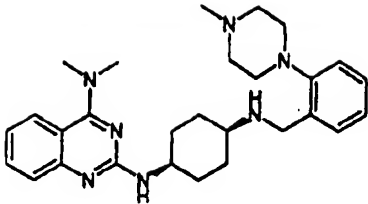
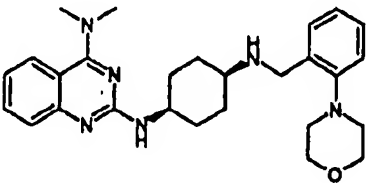
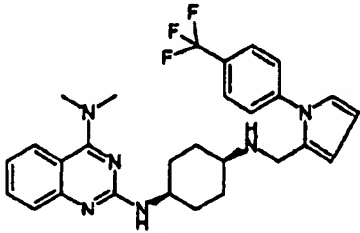
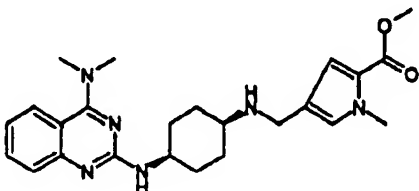
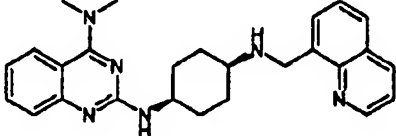
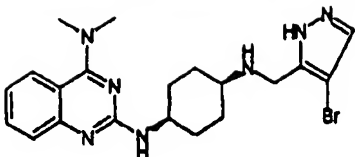
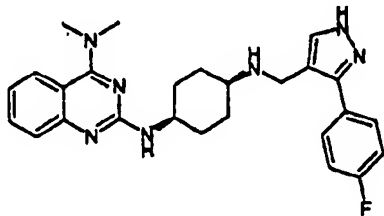
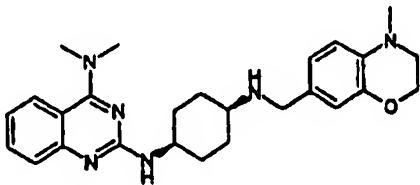
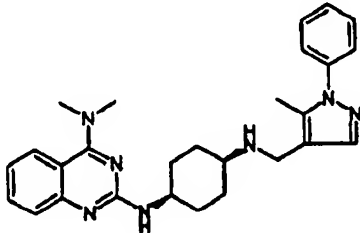
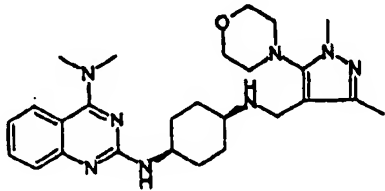
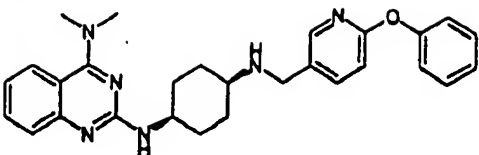
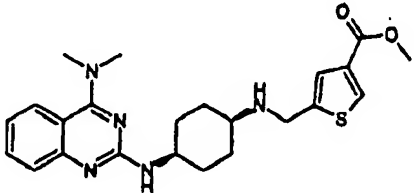
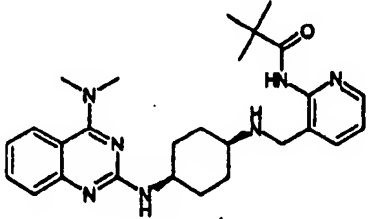
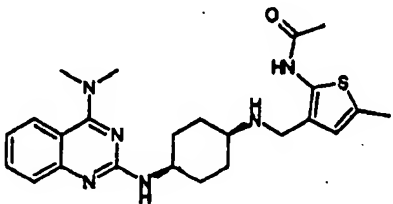
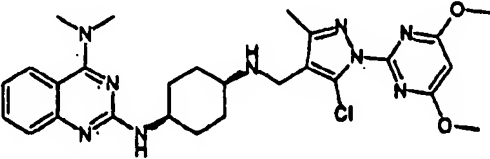
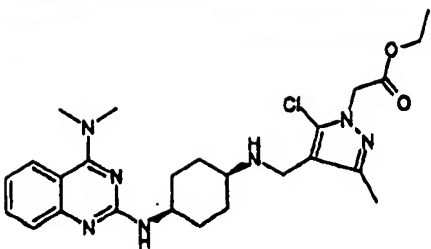
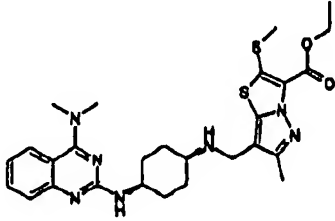
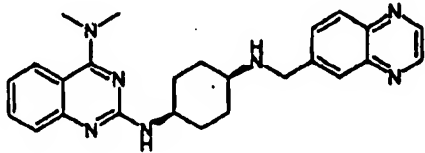
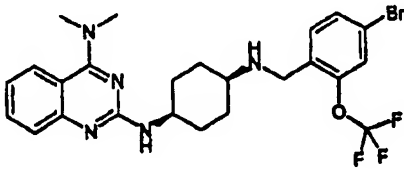
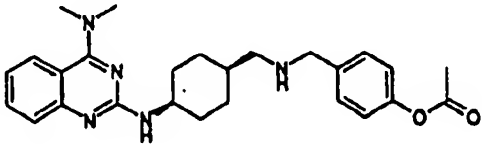
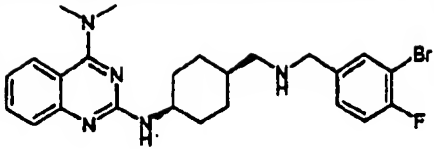
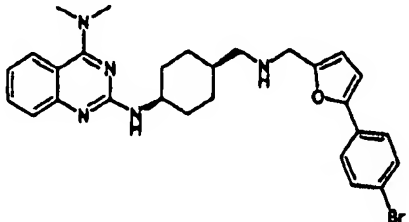
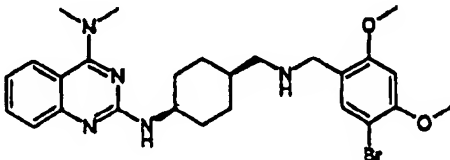
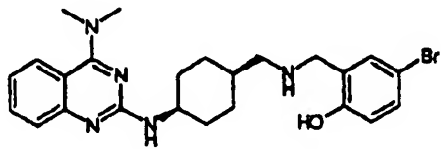
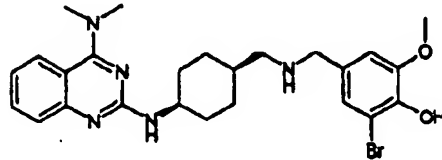
PC-MS		
1947		474 (M + H)
1948		461 (M + H)
1949		509 (M + H)
1950		437 (M + H)
1951		427 (M + H)

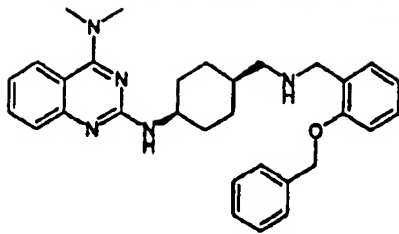
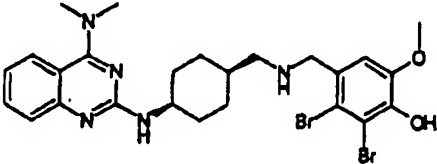
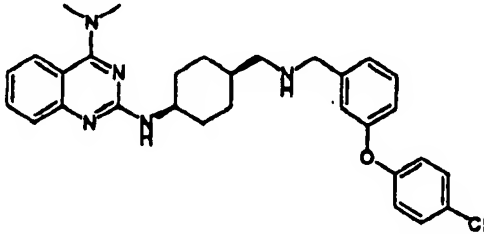
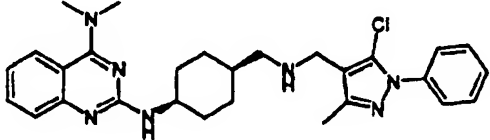
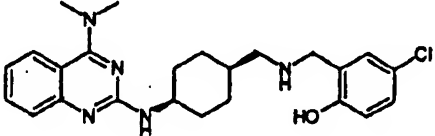
Table 1		
1952		444 (M + H)
1953		460 (M + H)
1954		447 (M + H)
1955		456 (M + H)
1956		479 (M + H)

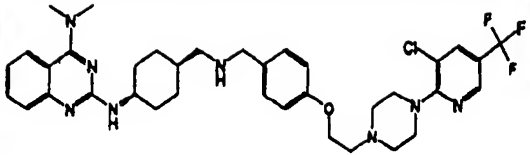
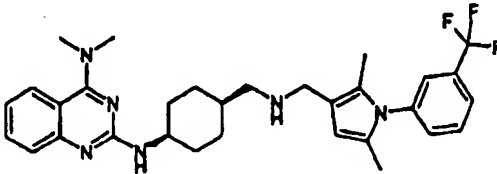
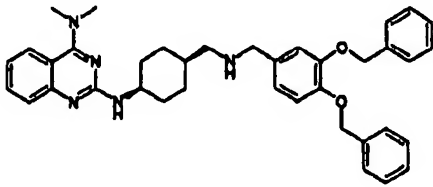
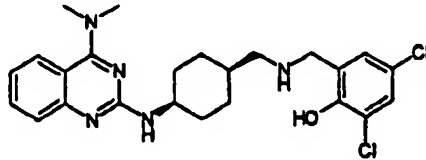
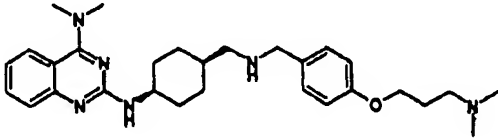
REFS		
1957		469 (M + H)
1958		440 (M + H)
1959		476 (M + H)
1960		453 (M + H)
1961		552 (M + H)

PLMS		
1962		500 (M + H)
1963		554 (M + H)
1964		428 (M + H)
1965		538 (M + H)
1966		448 (M + H)



1967		486 (M + H)
1968		534 (M + H)
1969		528 (M + H)
1970		484 (M + H)
1971		514 (M + H)

PCT No.		
1972		496 (M + H)
1973		592 (M + H)
1974		516 (M + H)
1975		504 (M + H)
1976		440 (M + H)

		LC-MS
1977		697 (M + H)
1978		551 (M + H)
1979		602 (M + H)
1980		474 (M + H)
1981		491 (M + H)

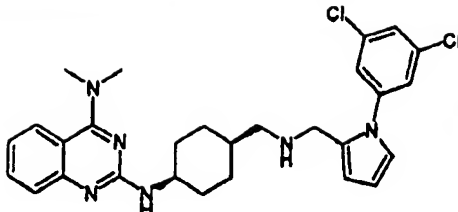
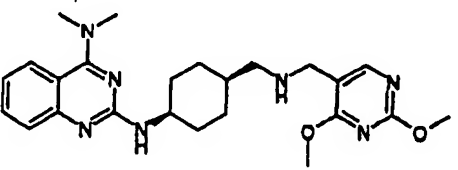
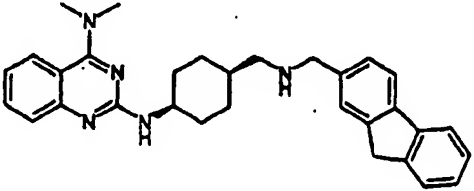
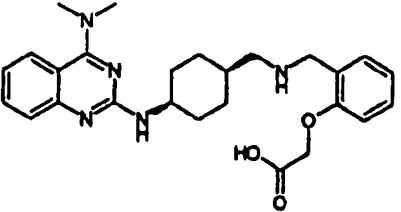
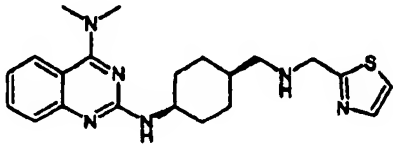
PLAYS		
1982		523 (M + H)
1983		452 (M + H)
1984		478 (M + H)
1985		464 (M + H)
1986		397 (M + H)

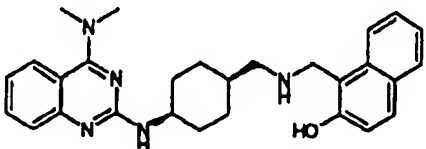
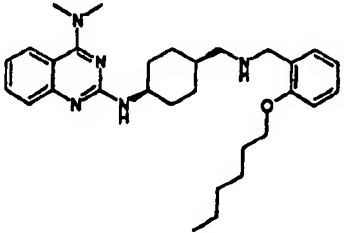
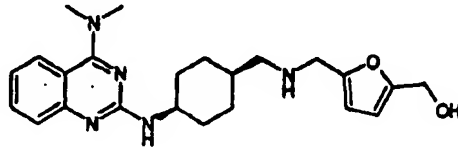
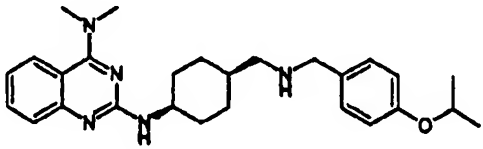
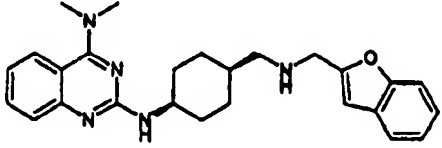
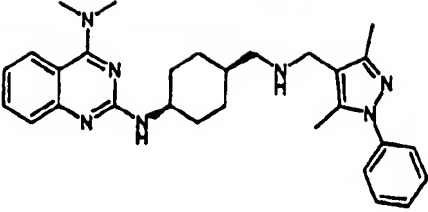
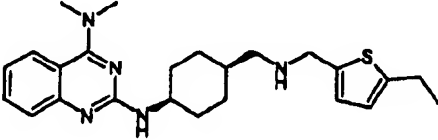
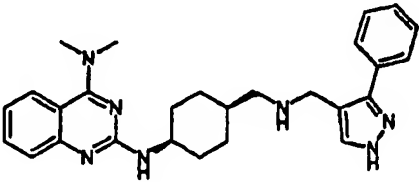
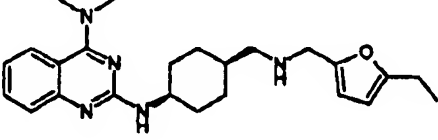
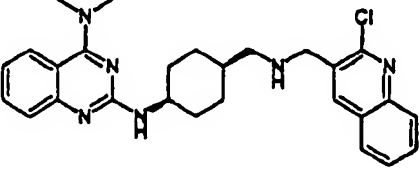
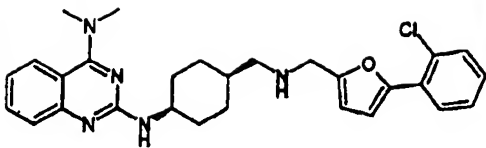
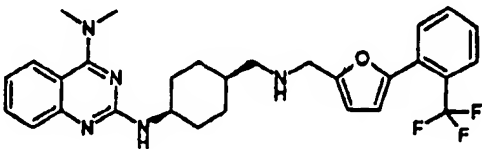
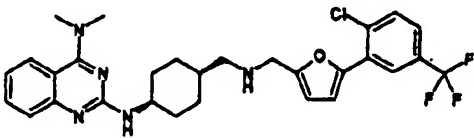
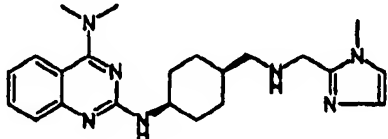
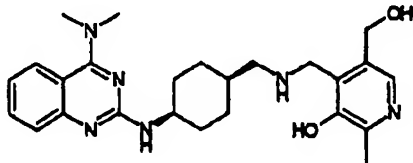
Table MS-28		
1987		454 (M - H)
1988		490 (M + H)
1989		410 (M + H)
1990		448 (M + H)
1991		430 (M + H)

Table 1		
1992		484 (M + H)
1993		424 (M + H)
1994		456 (M + H)
1995		408 (M + H)
1996		475 (M + H)

1997		490 (M + H)
1998		524 (M + H)
1999		558 (M + H)
2000		394 (M + H)
2001		451 (M + H)

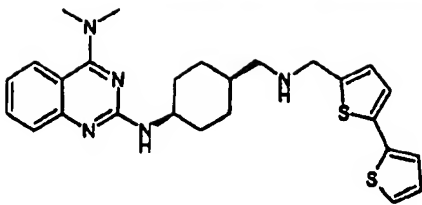
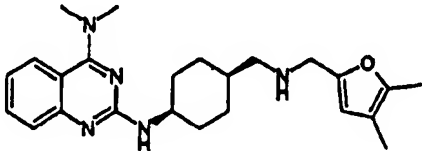
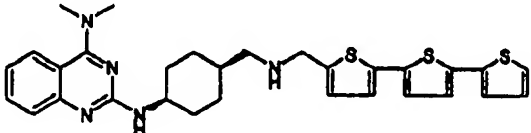
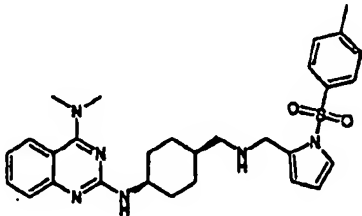
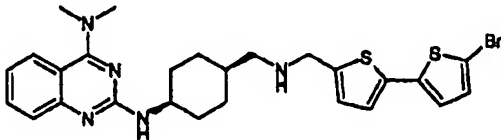
PATENTS		
2002		478 (M + H)
2003		408 (M + H)
2004		560 (M + H)
2005		533 (M + H)
2006		556 (M + H)



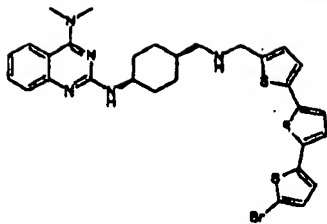
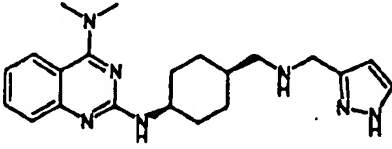
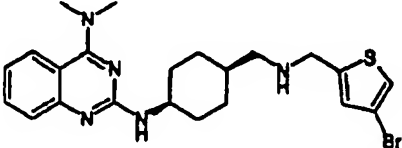
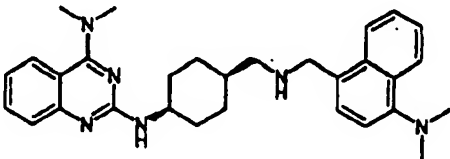
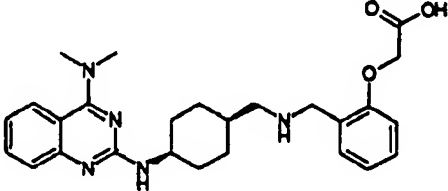
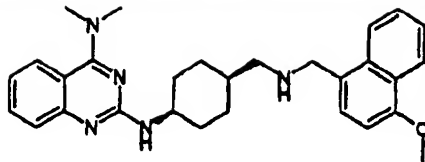
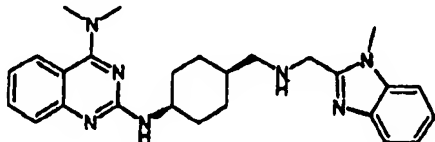
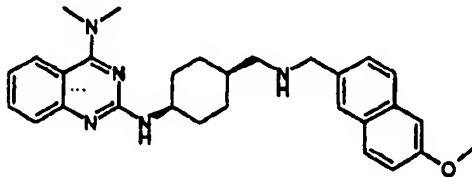
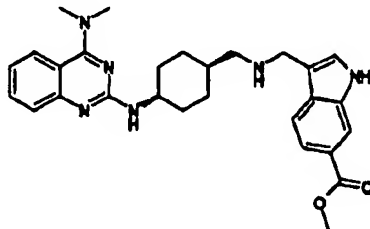
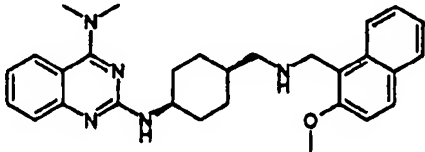
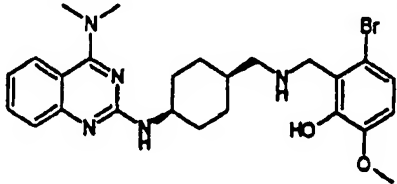
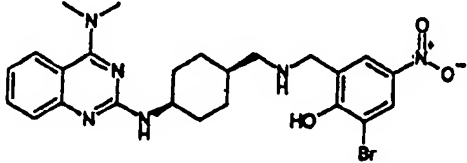
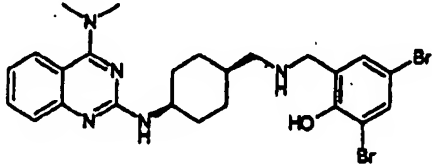
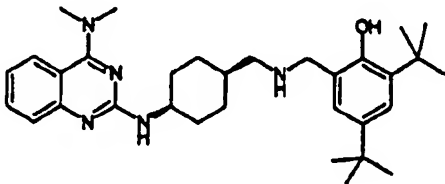
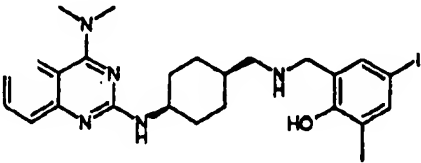
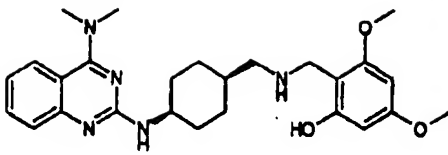
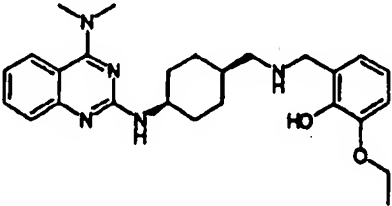
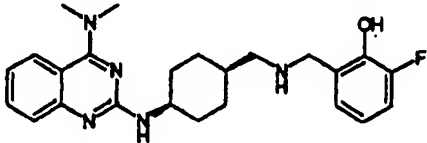
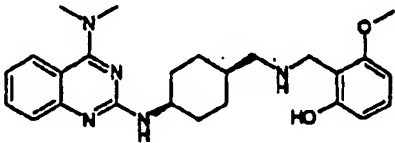
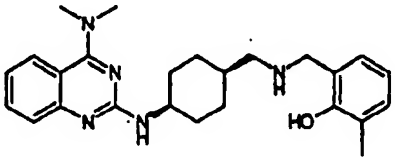
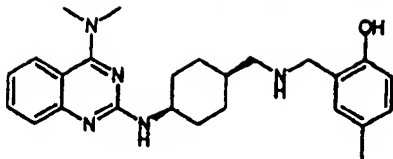
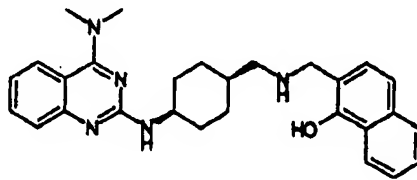
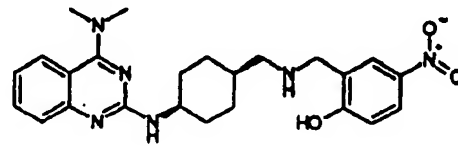
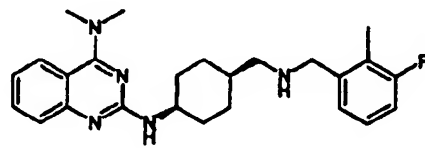
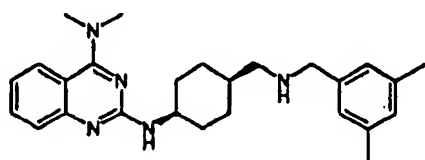
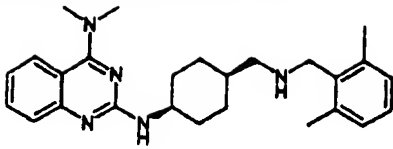
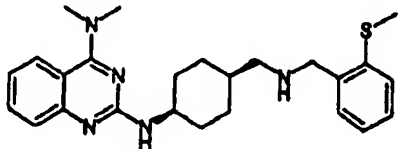
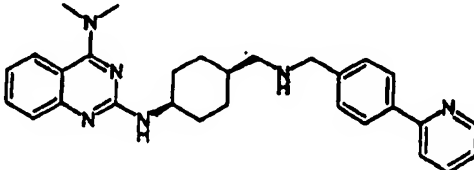
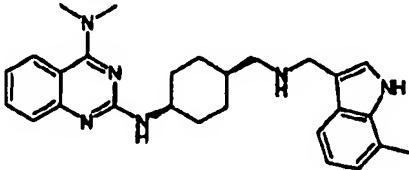
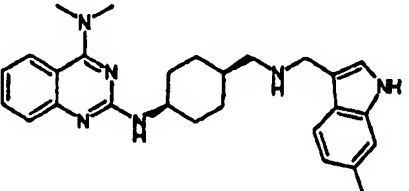
Table 1		
2007		638 (M + H)
2008		380 (M + H)
2009		474 (M + H)
2010		483 (M + H)
2011		464 (M + H)

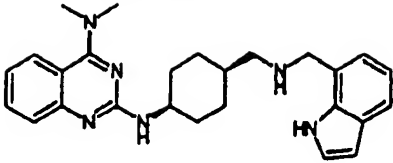
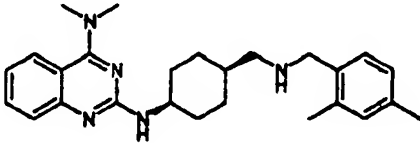
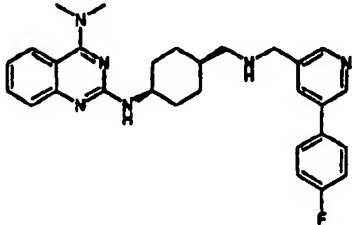
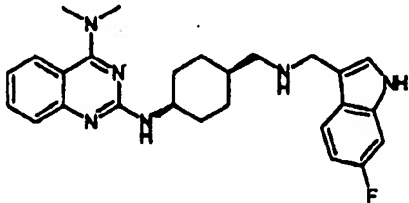
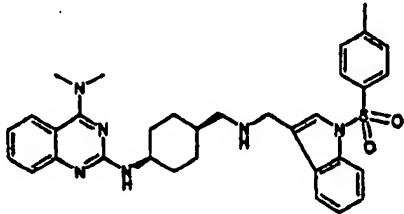
Table 1		
Year	Chemical Structure	Mass (M + H)
2012		470 (M + H)
2013		444 (M + H)
2014		470 (M + H)
2015		487 (M + H)
2016		470 (M + H)

APPLS		
2017		514 (M + H)
2018		527 (M - H)
2019		562 (M + H)
2020		518 (M + H)
2021		658 (M + H)

2022		466 (M + H)
2023		450 (M + H)
2024		424 (M + H)
2025		436 (M + H)
2026		420 (M + H)

AP-MS		
2027		420 (M + H)
2028		456 (M + H)
2029		451 (M + H)
2030		422 (M + H)
2031		418 (M + H)

2032		418 (M + H)
2033		436 (M + H)
2034		467 (M + H)
2035		443 (M + H)
2036		443 (M + H)

		MS
2037		429 (M + H)
2038		418 (M + H)
2039		485 (M + H)
2040		447 (M + H)
2041		583 (M + H)

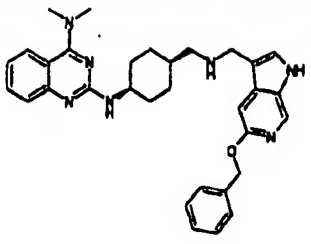
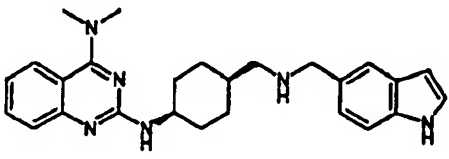
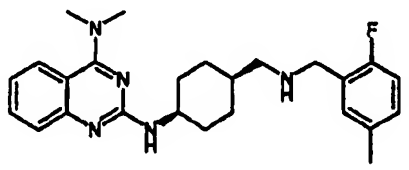
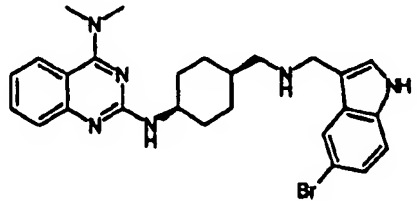
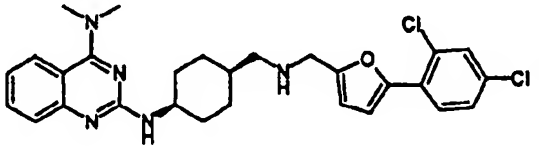
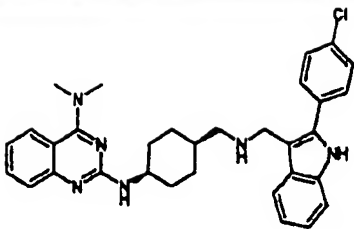
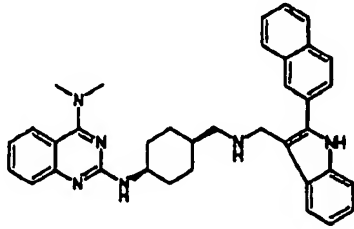
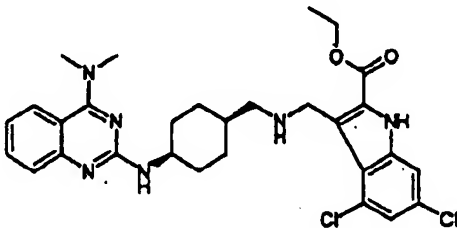
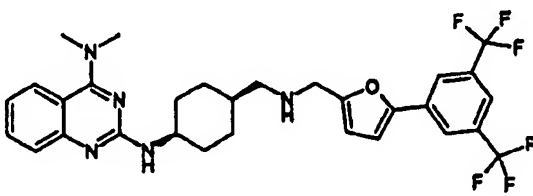
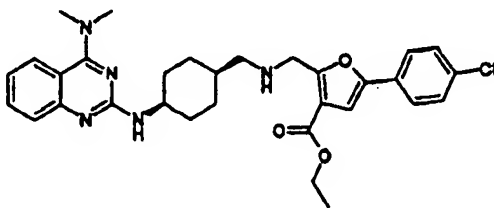
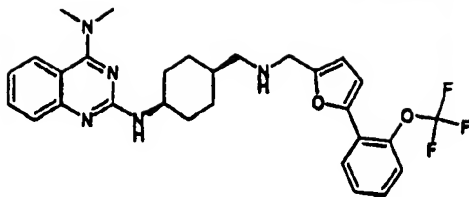
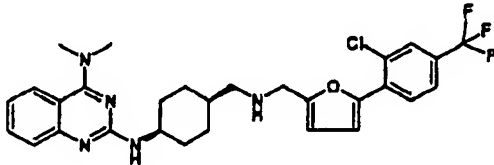
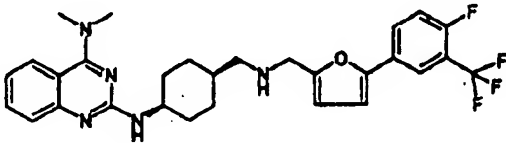
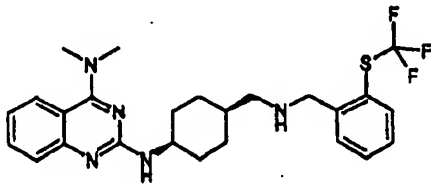
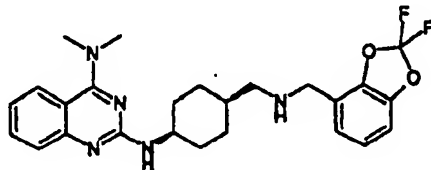
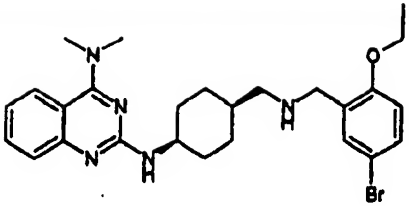
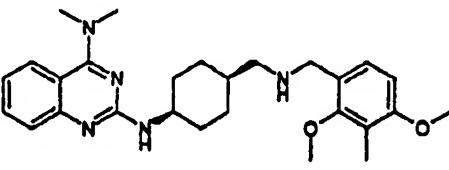
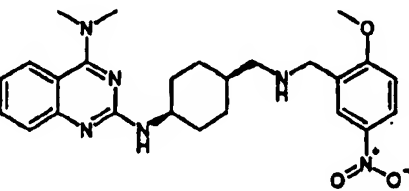
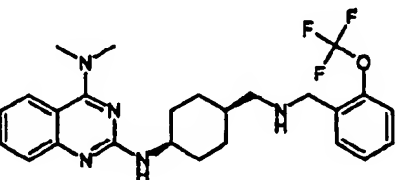
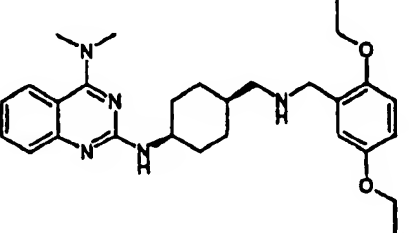
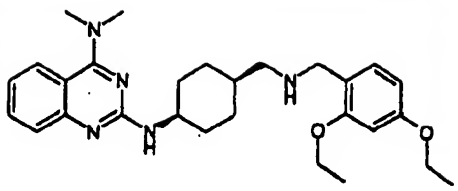
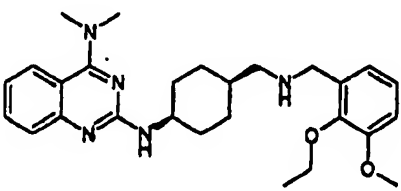
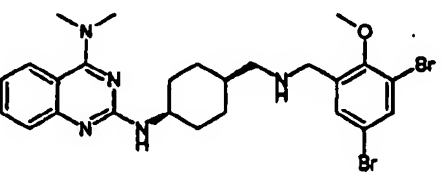
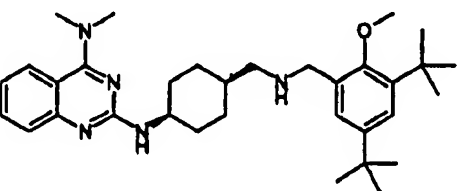
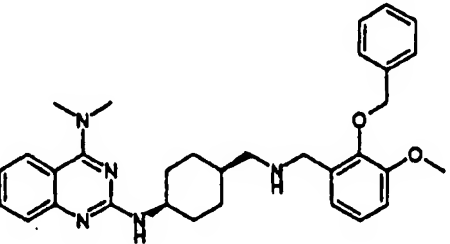
Page 15		
2042		536 (M + H)
2043		429 (M + H)
2044		422 (M + H)
2045		507 (M + H)
2046		524 (M + H)

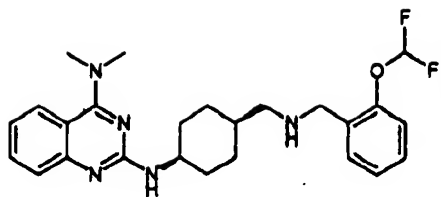
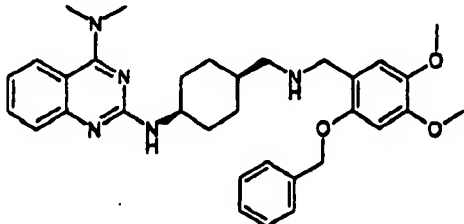
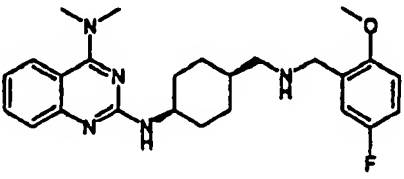
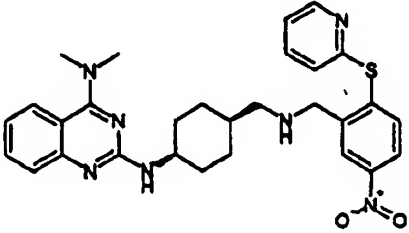
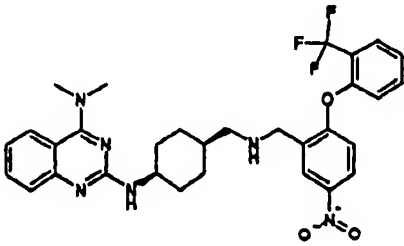


Table 1		
2047		539 (M + H)
2048		555 (M + H)
2049		569 (M + H)
2050		592 (M + H)
2051		562 (M + H)

POLYMER		
2052		540 (M + H)
2053		558 (M + H)
2054		542 (M + H)
2055		490 (M + H)
2056		470 (M + H)

LC-MS		
2057		512 (M + H)
2058		464 (M + H)
2059		465 (M + H)
2060		474 (M + H)
2061		478 (M + H)

APCIMS		
2062		478 (M + H)
2063		464 (M + H)
2064		576 (M + H)
2065		532 (M + H)
2066		526 (M + H)

2067		456 (M + H)
2068		556 (M + H)
2069		438 (M + H)
2070		544 (M + H)
2071		595 (M + H)

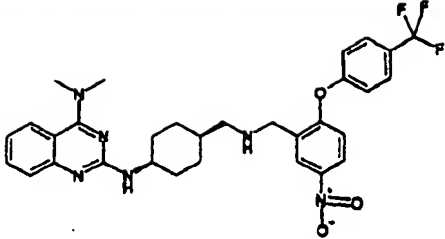
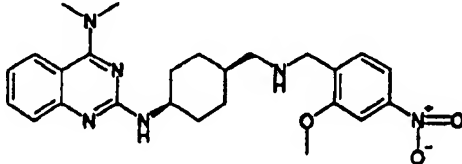
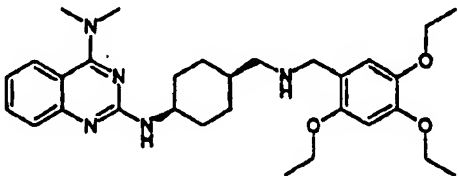
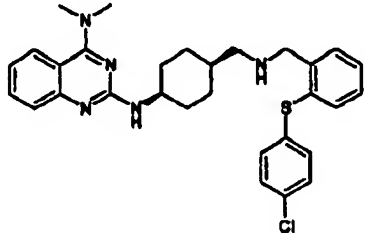
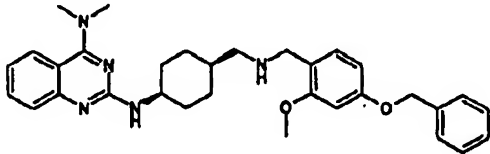
		275-MS
2072		595 (M + H)
2073		465 (M + H)
2074		522 (M + H)
2075		532 (M + H)
2076		526 (M + H)

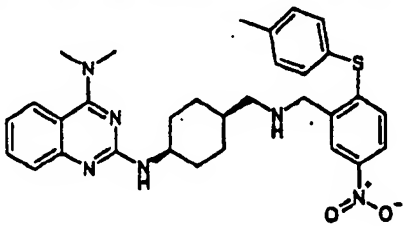
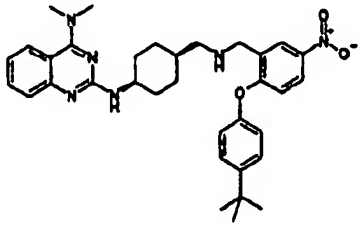
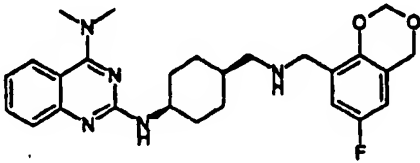
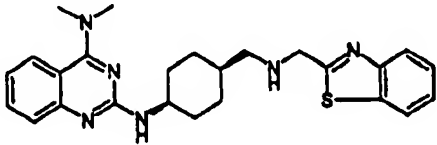
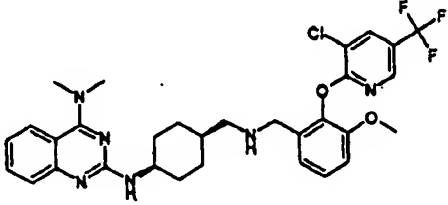
Table 1		
2077		557 (M + H)
2078		583 (M + H)
2079		466 (M + H)
2080		447 (M + H)
2081		615 (M + H)

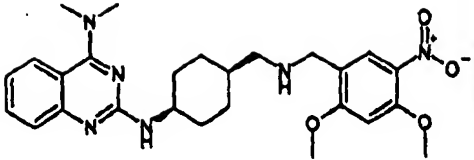
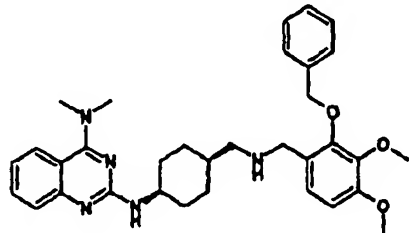
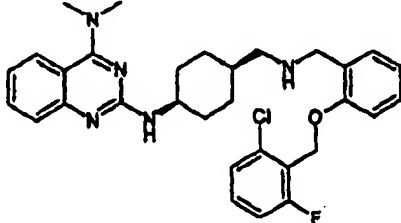
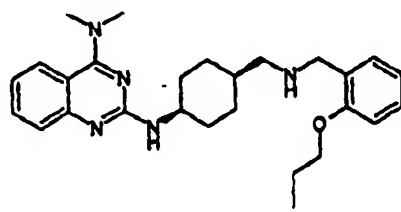
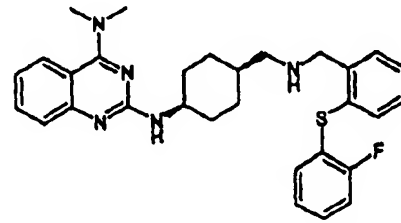
Table 1		
2082		495 (M + H)
2083		556 (M + H)
2084		548 (M + H)
2085		448 (M + H)
2086		516 (M + H)



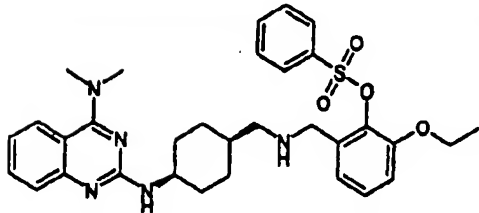
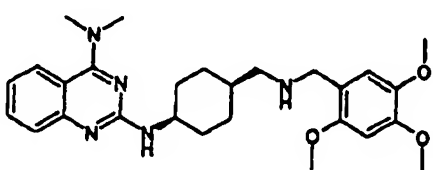
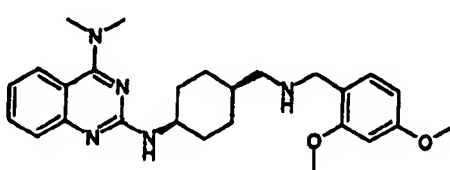
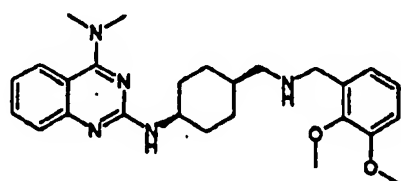
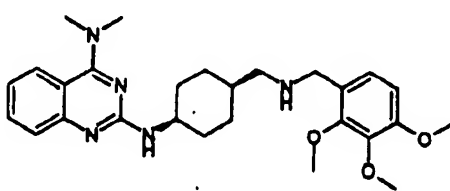
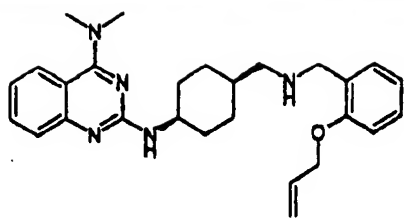
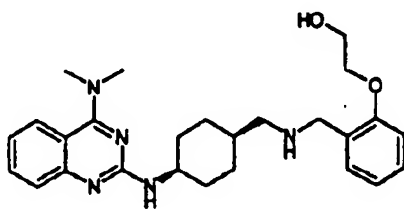
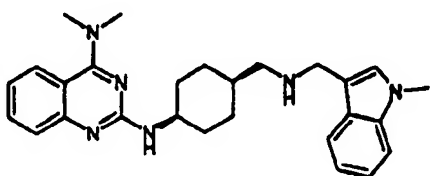
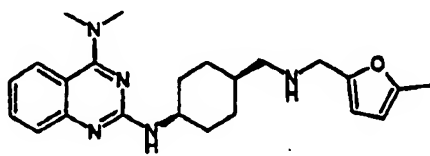
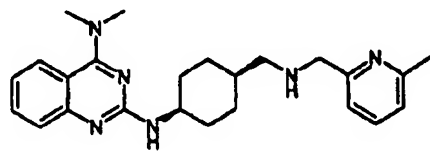
Table 1		
2087		590 (M + H)
2088		480 (M + H)
2089		450 (M + H)
2090		450 (M + H)
2091		480 (M + H)

Table 1		
Compound	Chemical Structure	Mass (M + H)
2092		446 (M + H)
2093		450 (M + H)
2094		443 (M + H)
2095		394 (M + H)
2096		405 (M + H)

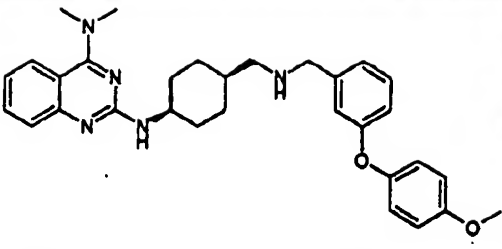
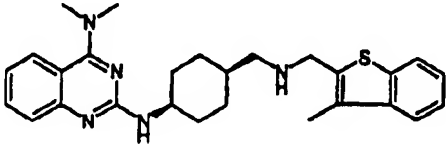
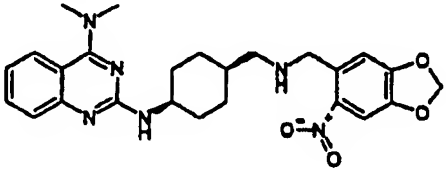
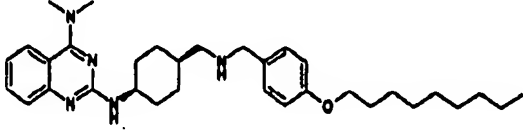
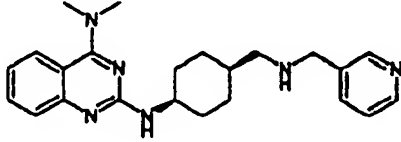
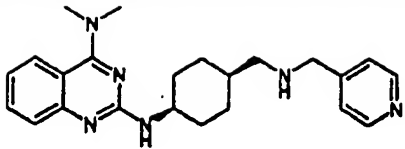
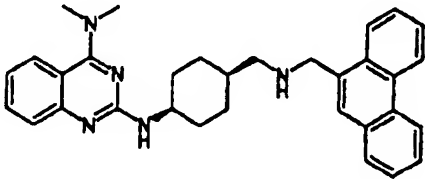
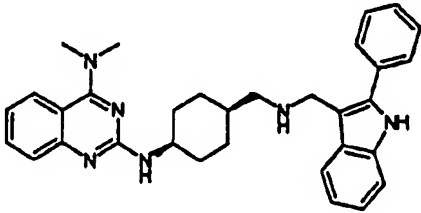
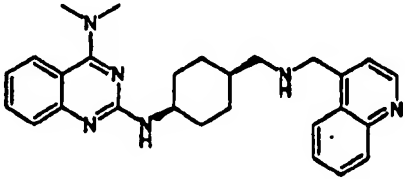
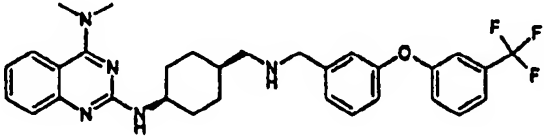
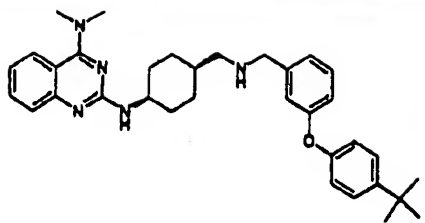
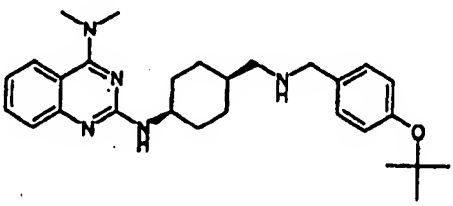
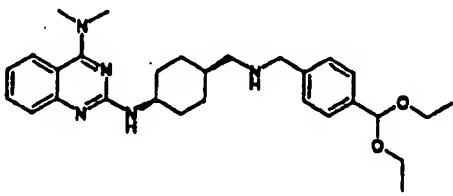
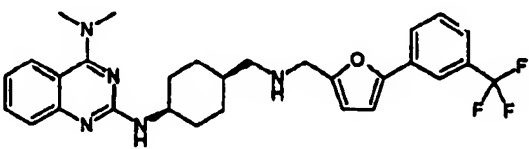
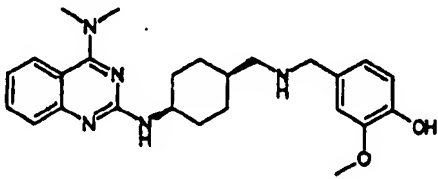
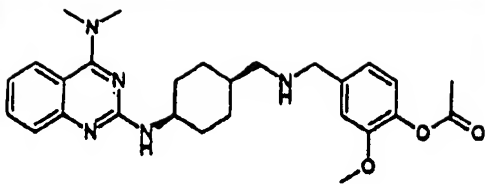
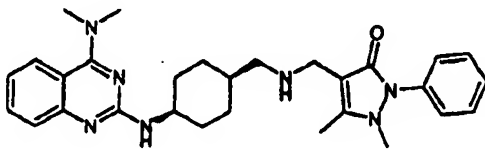
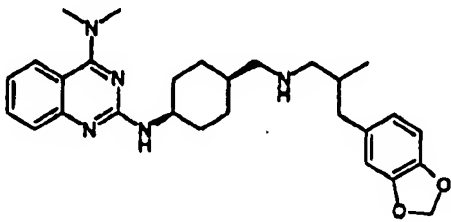
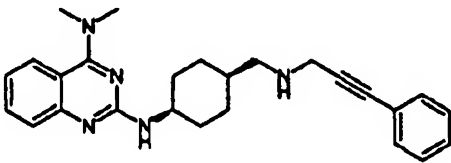
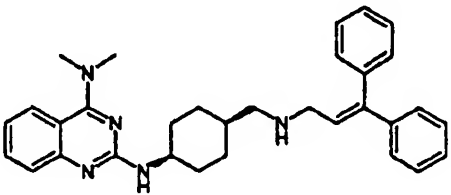
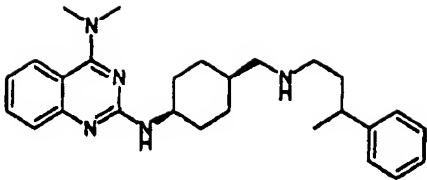
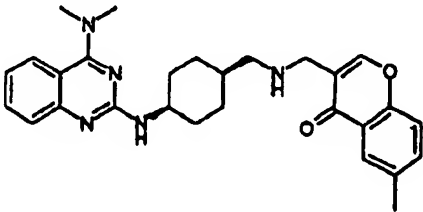
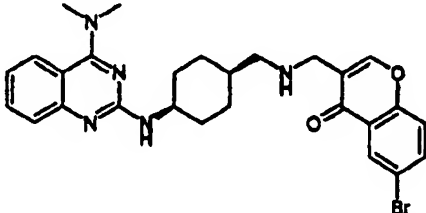
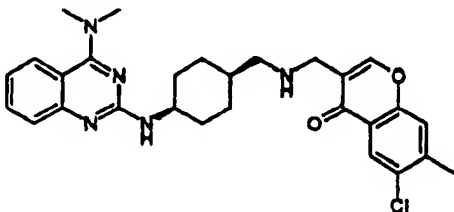
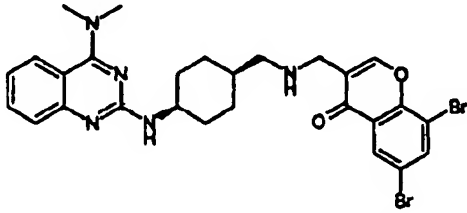
2097-2101		
2097		512 (M + H)
2098		460 (M + H)
2099		479 (M + H)
2100		532 (M + H)
2101		391 (M + H)

Table 1		
Compound	Chemical Structure	Mass (M + H)
2102		391 (M + H)
2103		490 (M + H)
2104		505 (M + H)
2105		441 (M + H)
2106		550 (M + H)

MS		
2107		538 (M + H)
2108		462 (M + H)
2109		492 (M + H)
2110		524 (M + H)
2111		436 (M + H)

GC/MS		
2112		478 (M + H)
2113		500 (M + H)
2114		476 (M + H)
2115		414 (M + H)
2116		492 (M + H)

		MW (M + H)
2117		432 (M + H)
2118		472 (M + H)
2119		536 (M + H)
2120		506 (M + H)
2121		614 (M + H)

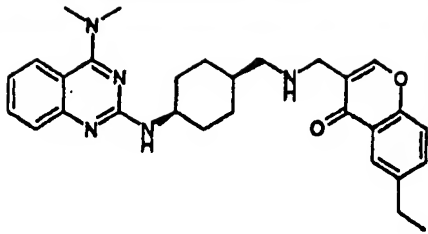
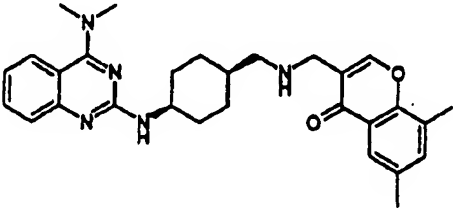
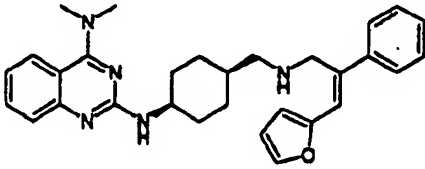
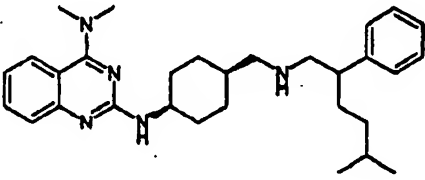
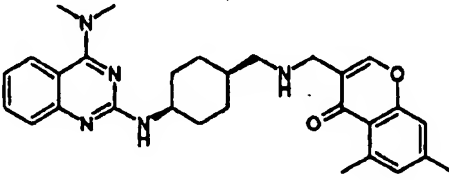
LC-MS		
2122		486 (M + H)
2123		486 (M + H)
2124		482 (M + H)
2125		474 (M + H)
2126		486 (M + H)



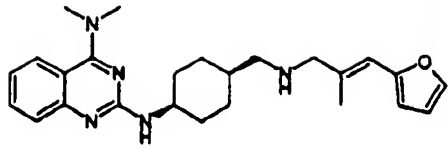
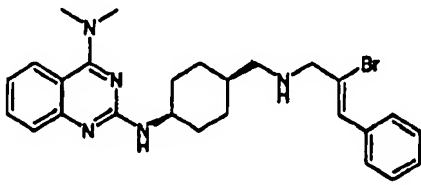
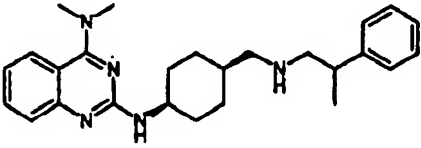
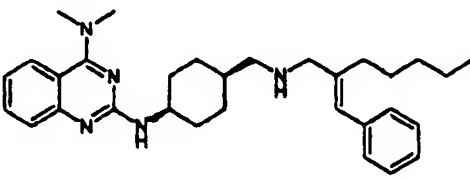
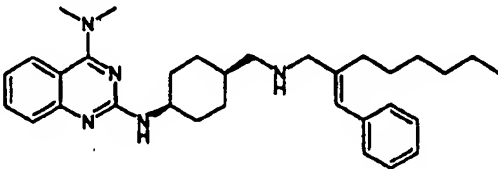
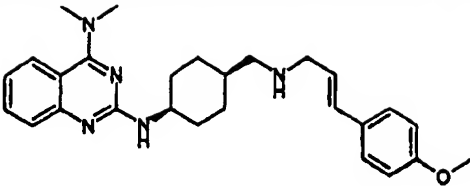
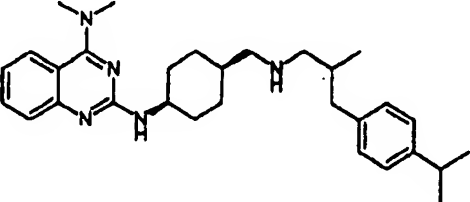
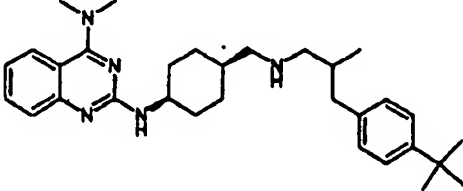
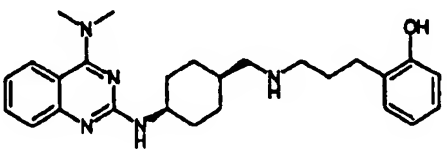
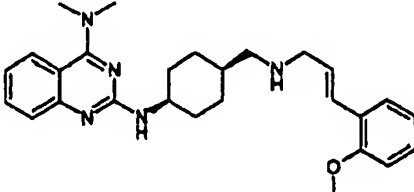
Table 1		
2127		420 (M + H)
2128		494 (M + H)
2129		418 (M + H)
2130		486 (M + H)
2131		500 (M + H)

Table 1		
2132		446 (M + H)
2133		474 (M + H)
2134		488 (M + H)
2135		434 (M + H)
2136		446 (M + H)

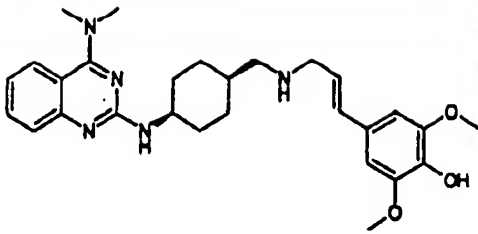
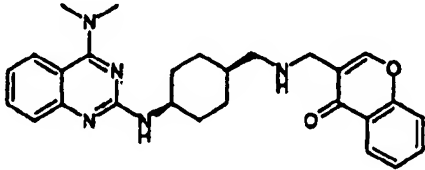
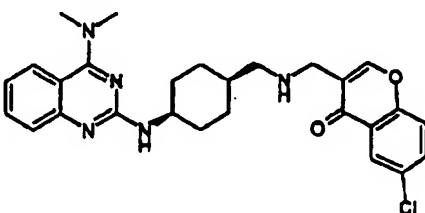
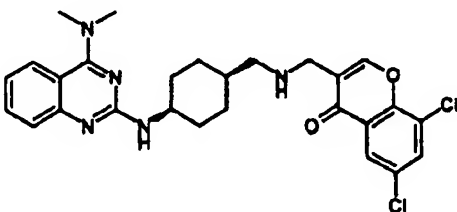
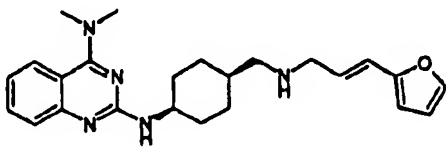
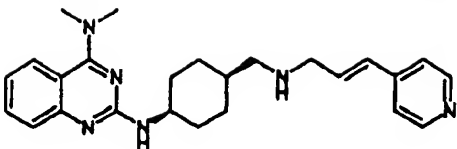
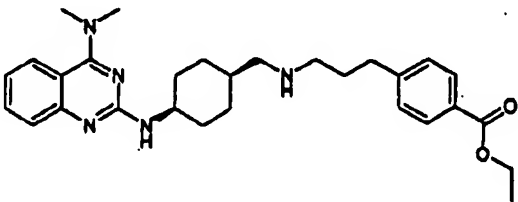
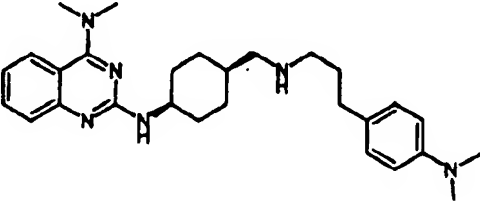
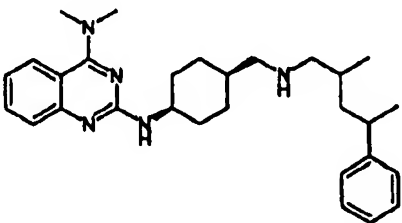
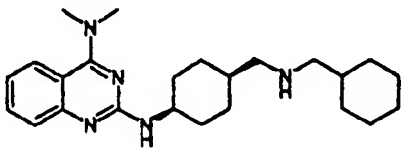
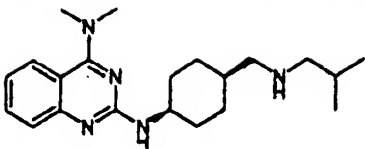
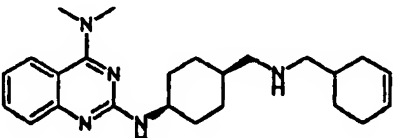
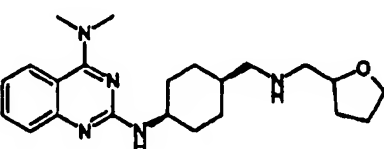
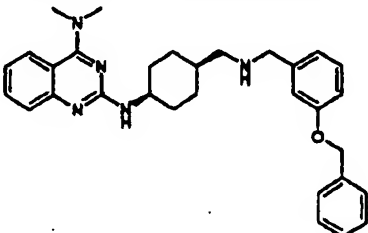
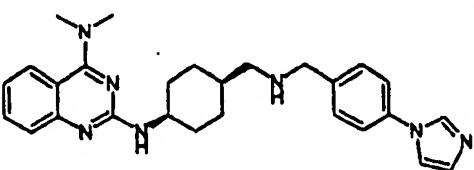
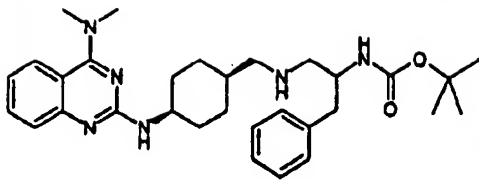
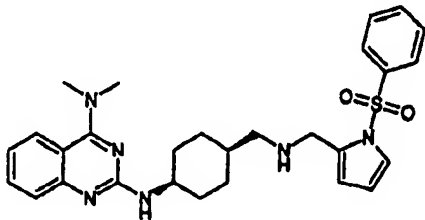
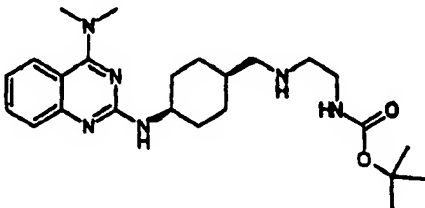
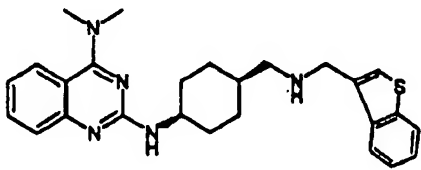
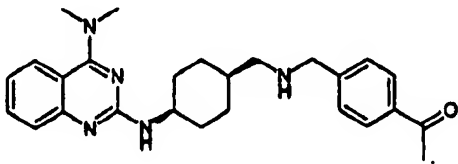
PGIMS		
2137		492 (M + H)
2138		458 (M + H)
2139		492 (M + H)
2140		526 (M + H)
2141		406 (M + H)

Table 1		
Compound	Chemical Structure	Mass (M + H)
2142		417 (M + H)
2143		490 (M + H)
2144		461 (M + H)
2145		460 (M + H)
2146		396 (M + H)

LC/MS		
2147		356 (M + H)
2148		394 (M + H)
2149		384 (M + H)
2150		496 (M + H)
2151		456 (M + H)

X-TMS		
2152		533 (M + H)
2153		519 (M + H)
2154		443 (M + H)
2155		446 (M + H)
2156		432 (M + H)

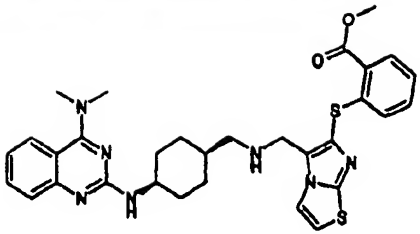
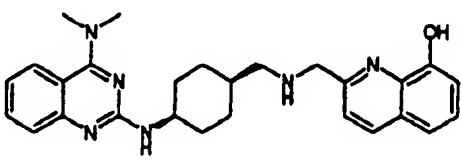
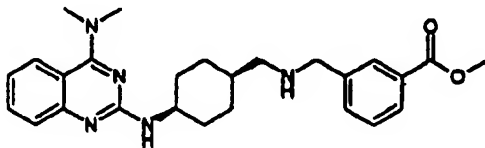
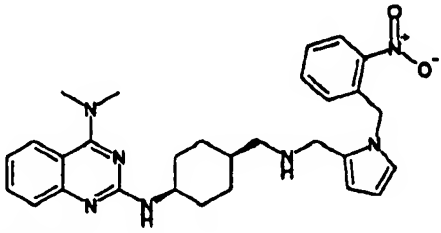
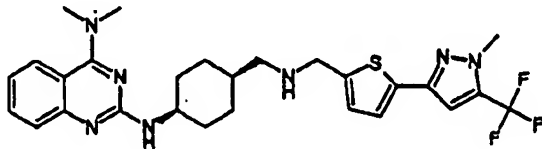
PGMS		
2157		602 (M + H)
2158		457 (M + H)
2159		448 (M + H)
2160		514 (M + H)
2161		544 (M + H)

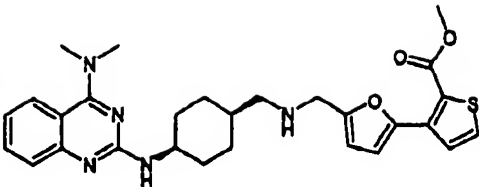
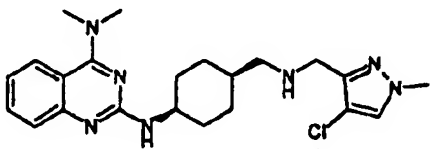
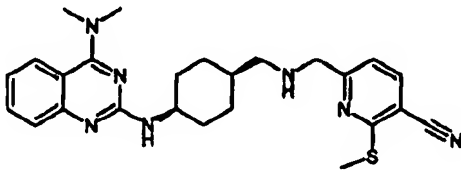
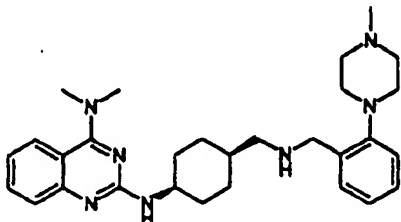
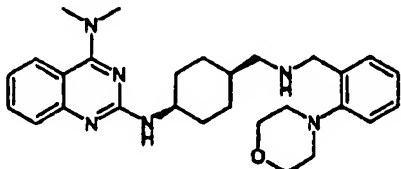
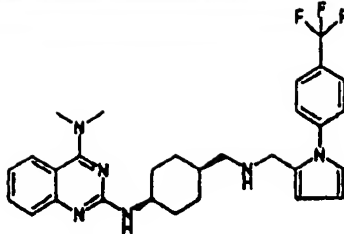
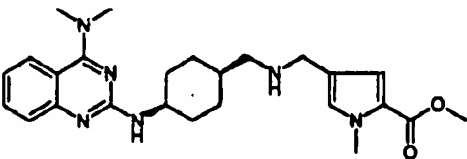
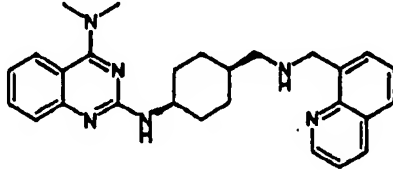
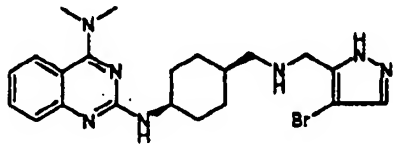
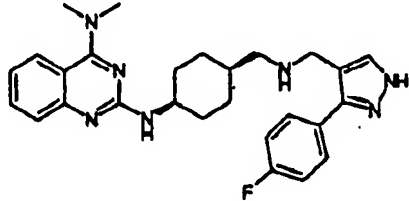
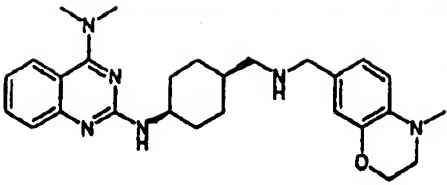
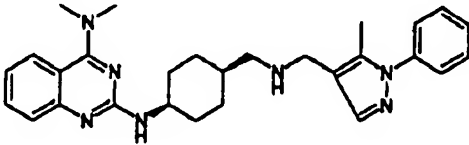
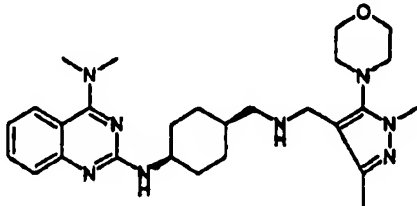
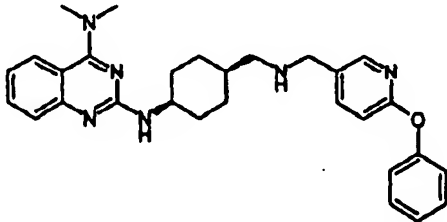
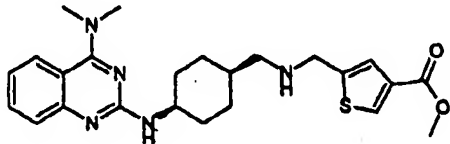
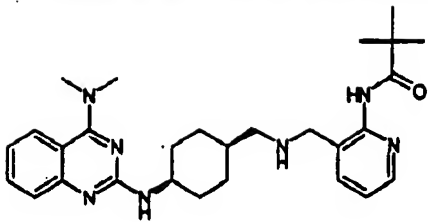
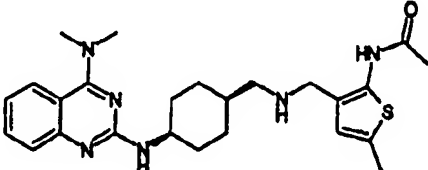
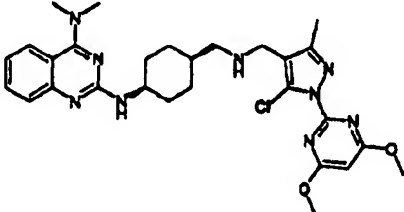
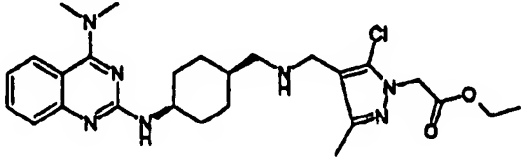
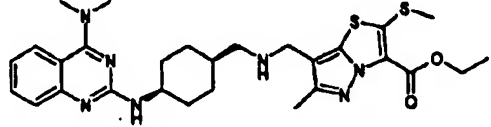
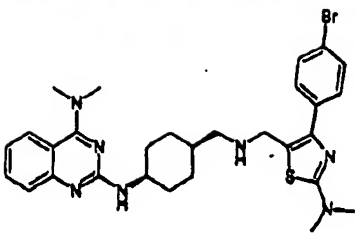
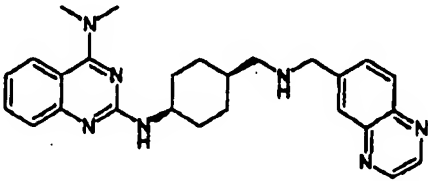
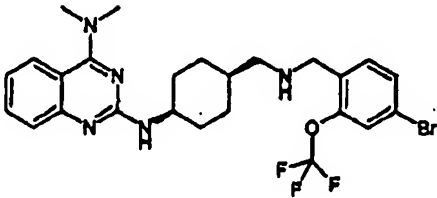
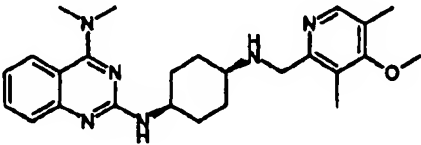
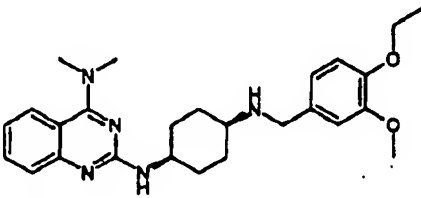
Table 1		
Compound ID	Chemical Structure	Mass (M + H)
2162		520 (M + H)
2163		428 (M + H)
2164		462 (M + H)
2165		488 (M + H)
2166		475 (M + H)



FIG. 15		
2167		523 (M + H)
2168		451 (M + H)
2169		441 (M + H)
2170		458 (M + H)
2171		474 (M + H)

12-AMS		
2172		461 (M + H)
2173		470 (M + H)
2174		493 (M + H)
2175		483 (M + H)
2176		454 (M + H)

Part 15		
2177		490 (M + H)
2178		467 (M + H)
2179		566 (M + H)
2180		514 (M + H)
2181		568 (M + H)

		LC/MS
2182		594 (M + H)
2183		442 (M + H)
2184		552 (M + H)
2185		435 (M + H)
2186		450 (M + H)

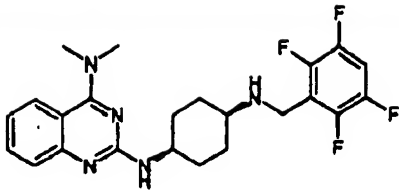
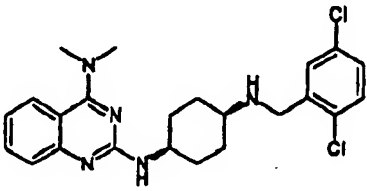
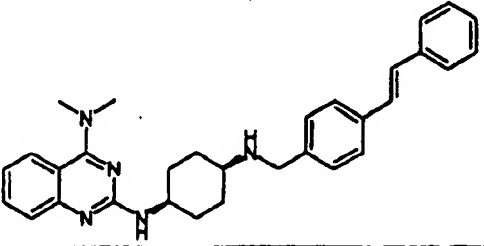
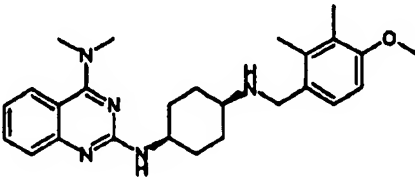
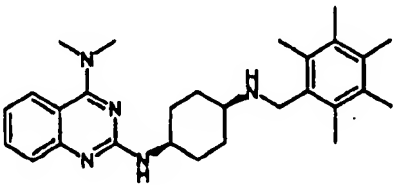
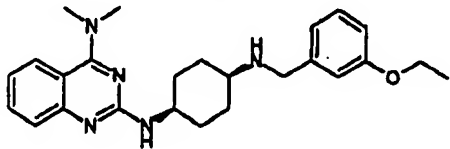
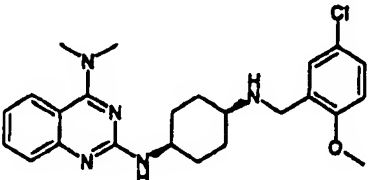
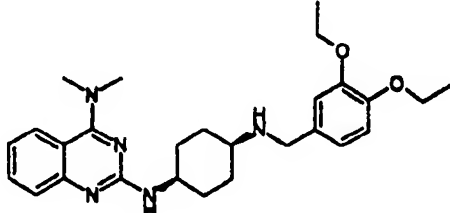
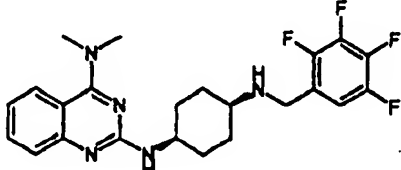
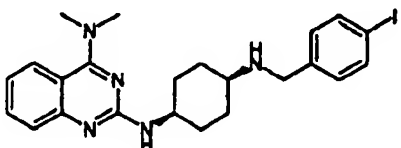
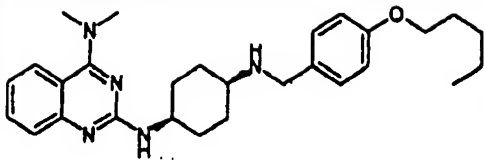
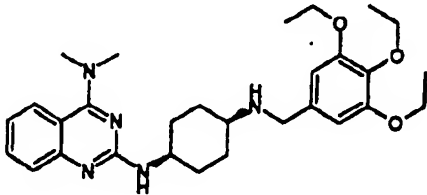
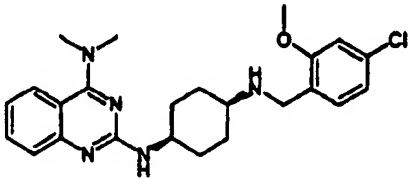
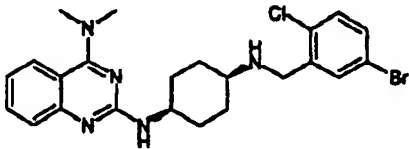
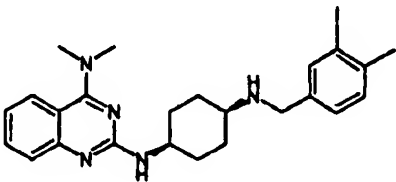
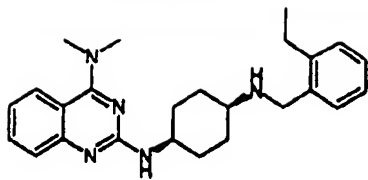
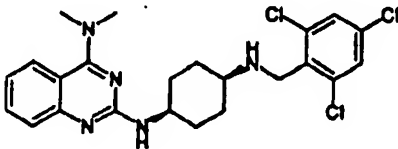
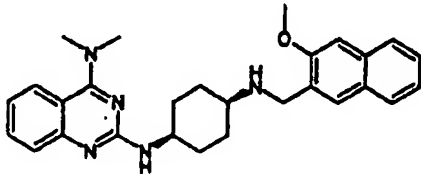
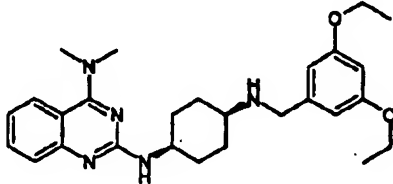
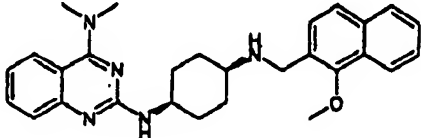
4-EMS		
2187		448 (M + H)
2188		444 (M + H)
2189		478 (M + H)
2190		434 (M + H)
2191		446 (M + H)

Table 1		
2192		420 (M + H)
2193		440 (M + H)
2194		464 (M + H)
2195		448 (M + H)
2196		502 (M + H)

2197		462 (M + H)
2198		508 (M + H)
2199		440 (M + H)
2200		488 (M + H)
2201		516 (M + H)

2202		404 (M + H)
2203		478 (M + H)
2204		456 (M + H)
2205		464 (M + H)
2206		456 (M + H)



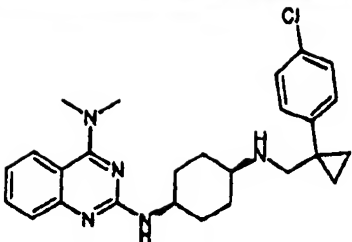
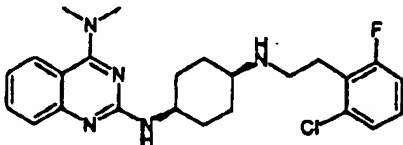
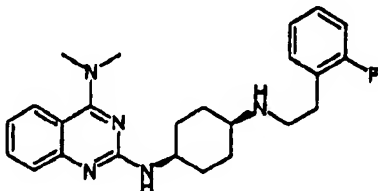
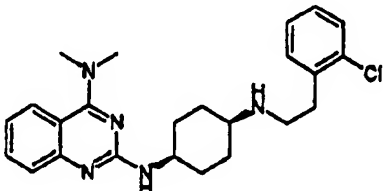
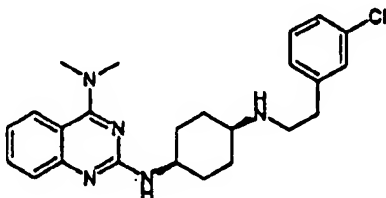
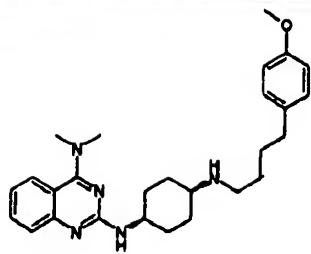
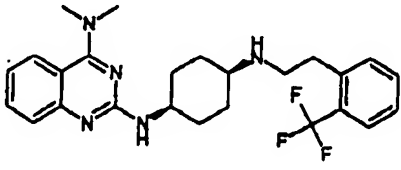
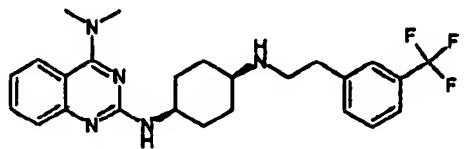
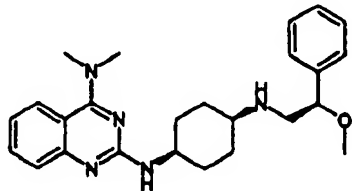
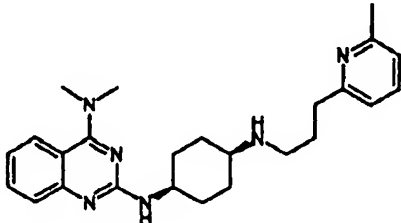
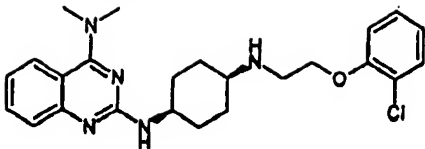
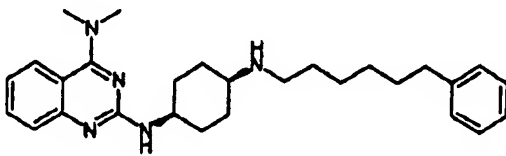
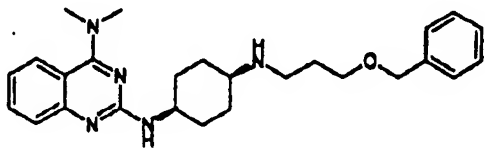
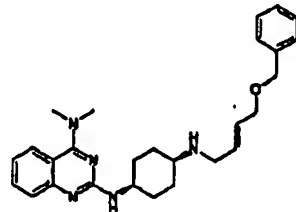
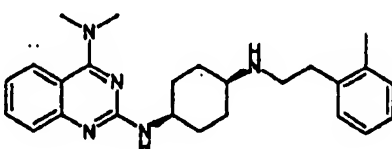
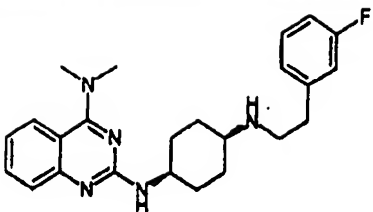
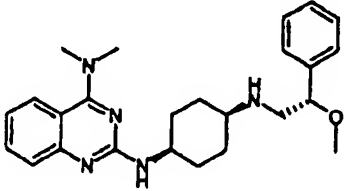
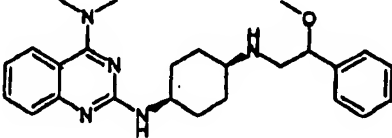
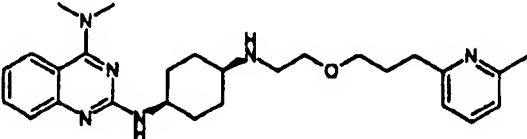
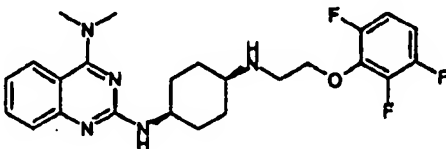
		LC/MS
2207		450 (M + H)
2208		442 (M + H)
2209		408 (M + H)
2210		424 (M + H)
2211		424 (M + H)

Table 1		
Compound	Chemical Structure	Mass (M + H)
2212		448 (M + H)
2213		458 (M + H)
2214		458 (M + H)
2215		420 (M + H)
2216		419 (M + H)

PCMS		
2217		440 (M + H)
2218		446 (M + H)
2219		434 (M + H)
2220		446 (M + H)
2221		404 (M + H)

PCAMS		
2222		408 (M + H)
2223		420 (M + H)
2224		420 (M + H)
2225		463 (M + H)
2226		460 (M + H)

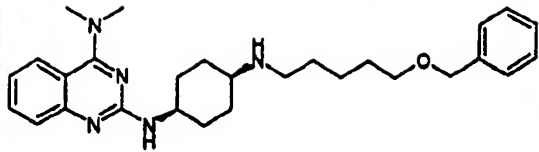
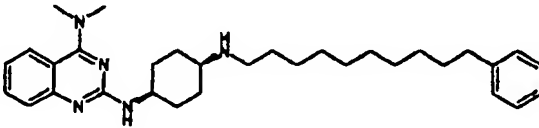
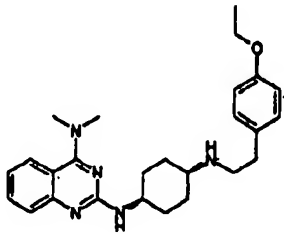
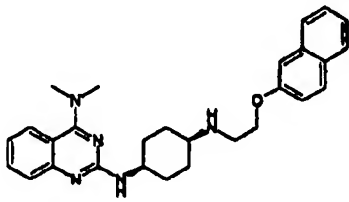
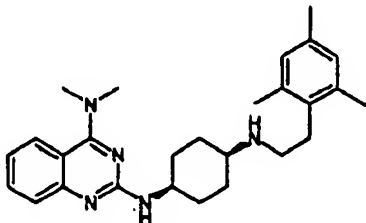
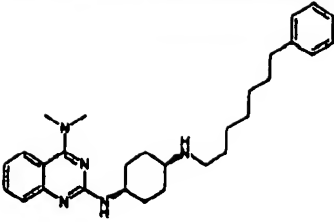
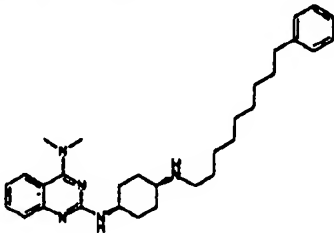
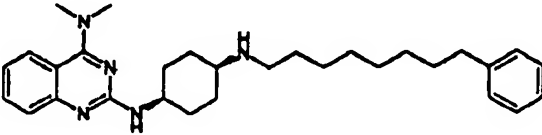
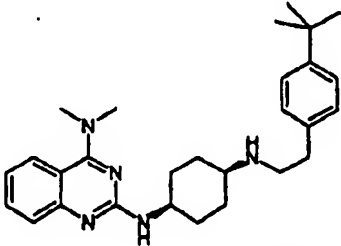
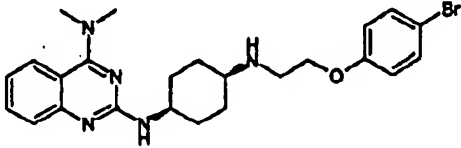
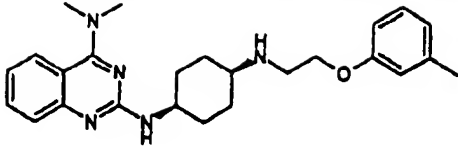
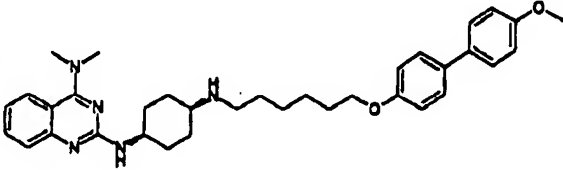
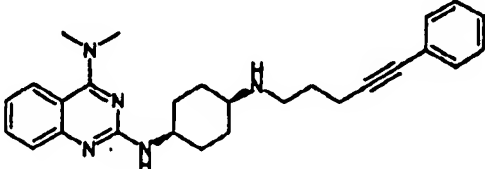
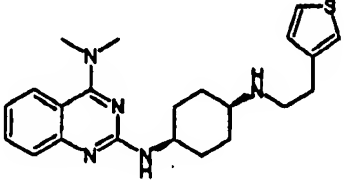
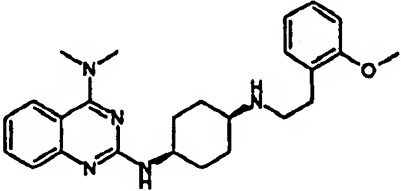
ELEM		
2227		462 (M + H)
2228		502 (M + H)
2229		434 (M + H)
2230		456 (M + H)
2231		432 (M + H)

Table 1		
Compound ID	Chemical Structure	Mass (M + H)
2232		460 (M + H)
2233		488 (M + H)
2234		474 (M + H)
2235		446 (M + H)
2236		484 (M + H)

PGF-MS		
2237		420 (M + H)
2238		568 (M + H)
2239		428 (M + H)
2240		396 (M + H)
2241		420 (M + H)

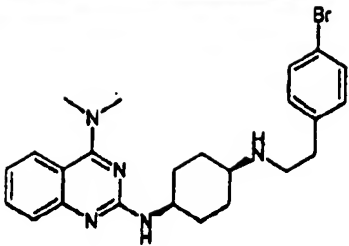
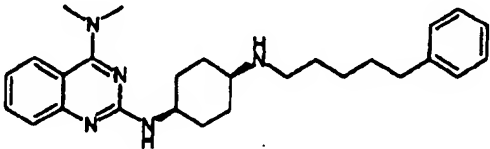
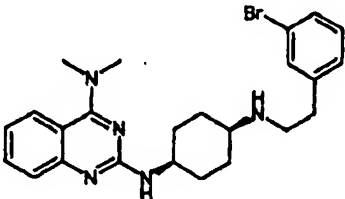
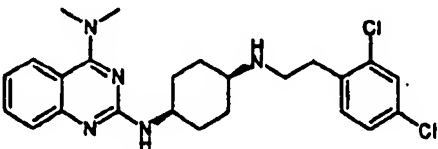
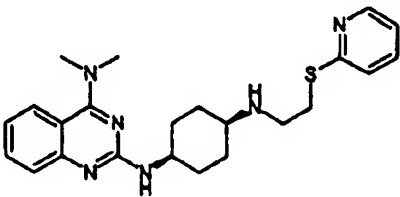
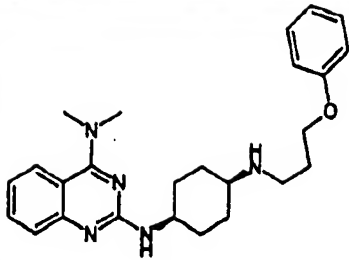
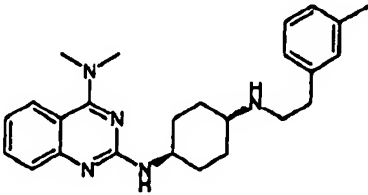
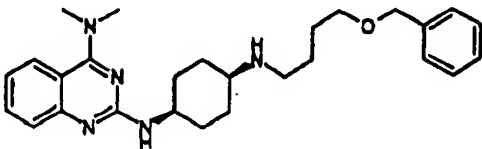
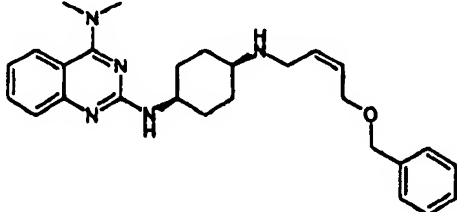
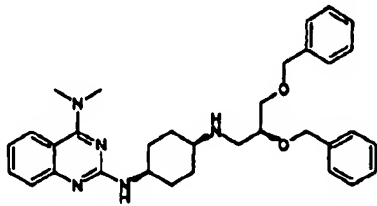
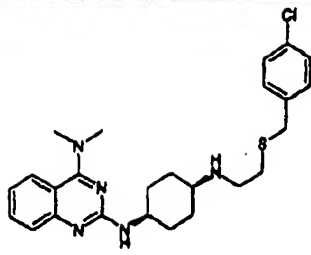
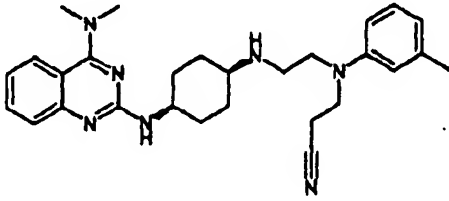
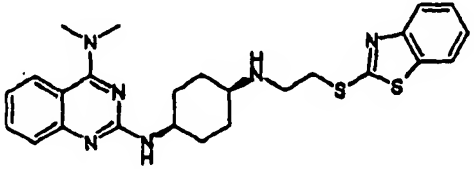
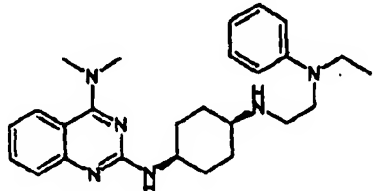
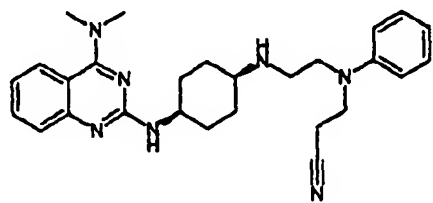
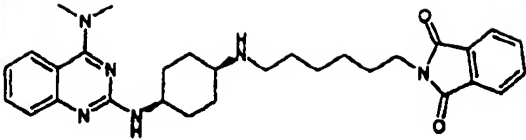
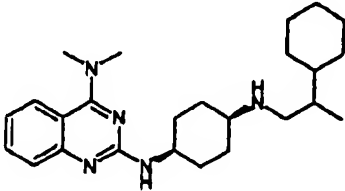
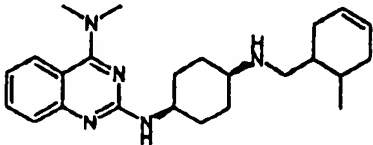
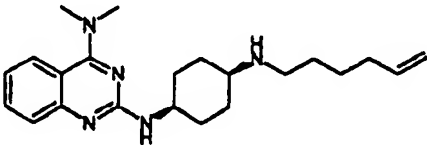
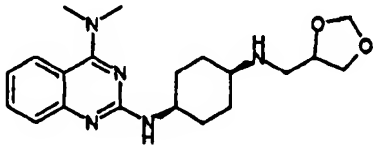
		APCI-MS
2242		468 (M + H)
2243		432 (M + H)
2244		468 (M + H)
2245		458 (M + H)
2246		423 (M + H)



Table 1		
2247		420 (M + H)
2248		404 (M + H)
2249		448 (M + H)
2250		446 (M + H)
2251		540 (M + H)

PREMIS		
2252		470 (M + H)
2253		472 (M + H)
2254		479 (M + H)
2255		433 (M + H)
2256		458 (M + H)

PCPMS		
2257		515 (M + H)
2258		410 (M + H)
2259		394 (M + H)
2260		368 (M + H)
2261		372 (M + H)

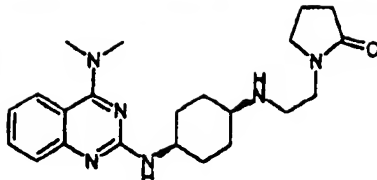
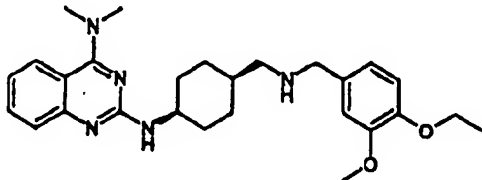
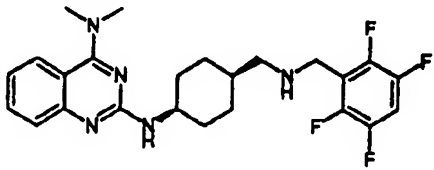
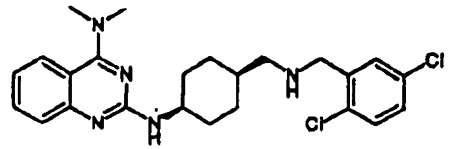
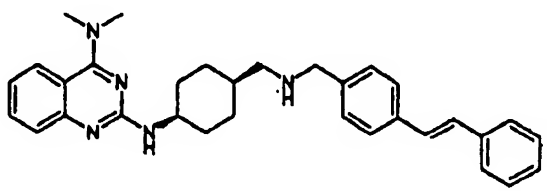
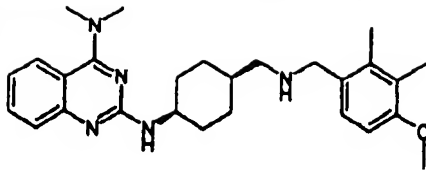
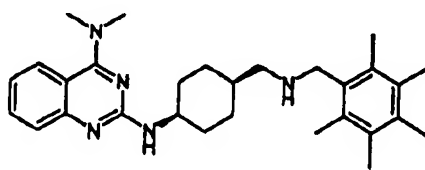
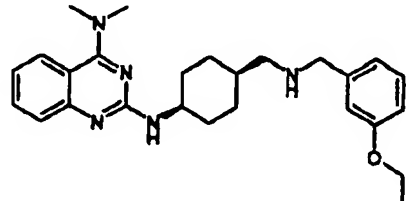
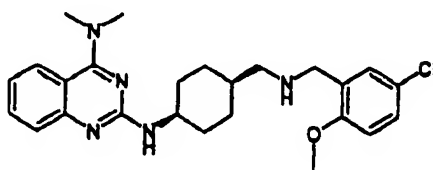
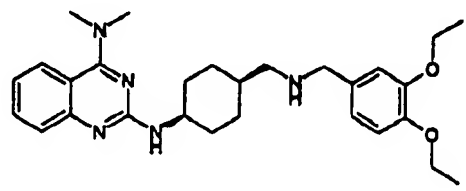
AP-ITEMS		
2262		397 (M + H)
2263		464 (M + H)
2264		462 (M + H)
2265		458 (M + H)
2266		492 (M + H)

Table 1		
2267		448 (M + H)
2268		460 (M + H)
2269		434 (M + H)
2270		454 (M + H)
2271		478 (M + H)

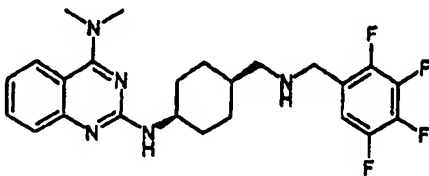
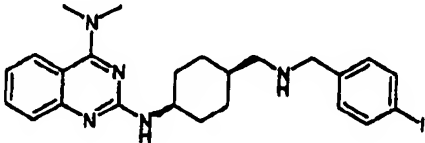
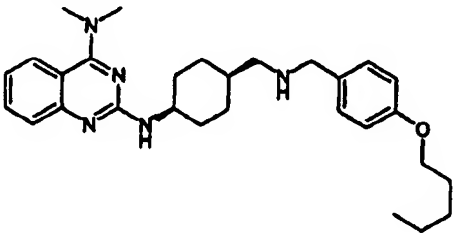
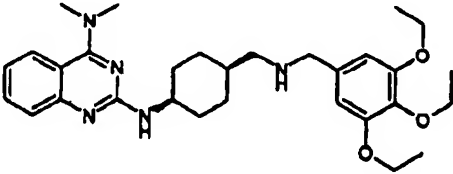
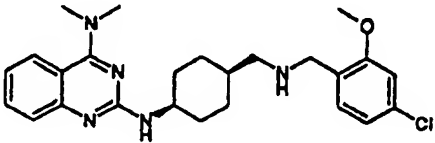
Page 753		
2272		462 (M + H)
2273		516 (M + H)
2274		476 (M + H)
2275		522 (M + H)
2276		454 (M + H)

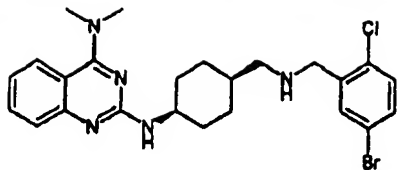
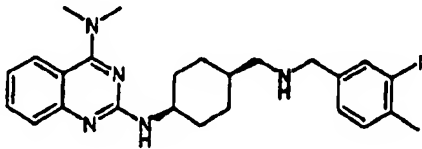
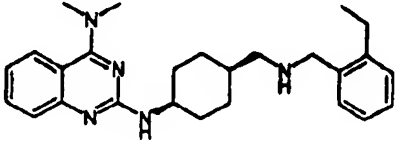
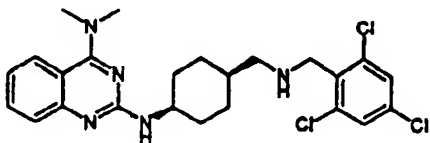
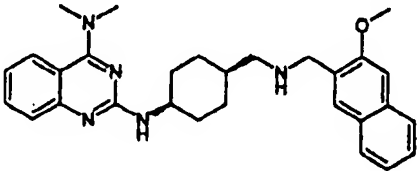
Table 1		
Compound ID	Chemical Structure	Mass (M+H)
2277		502 (M+H)
2278		530 (M+H)
2279		418 (M+H)
2280		492 (M+H)
2281		470 (M+H)

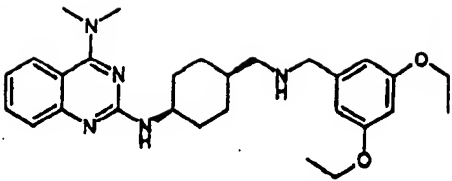
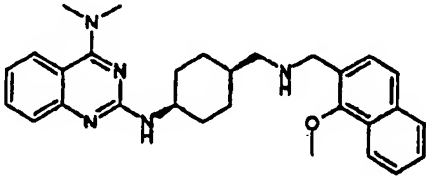
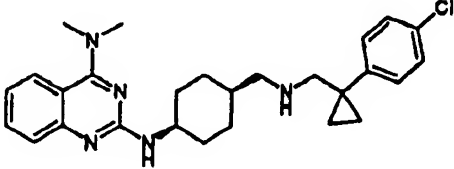
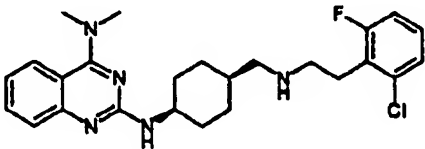
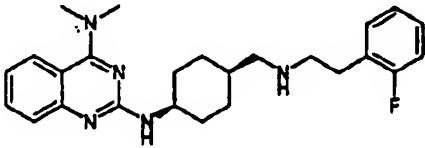
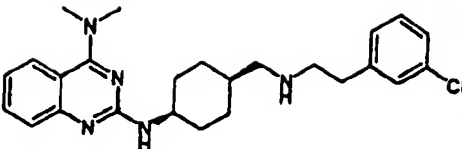
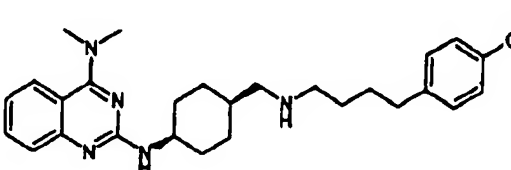
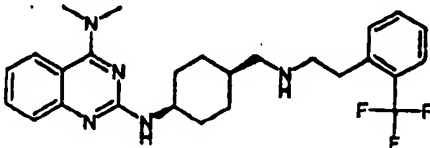
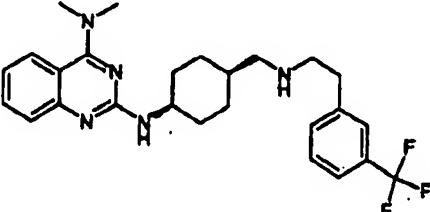
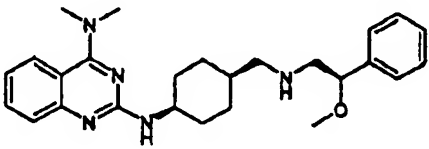
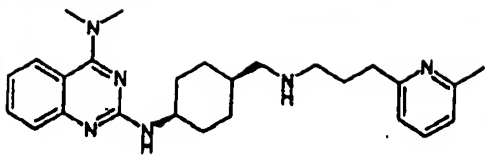
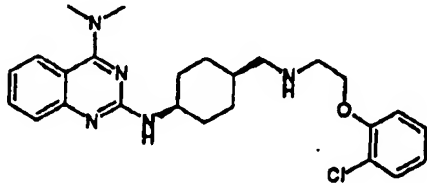
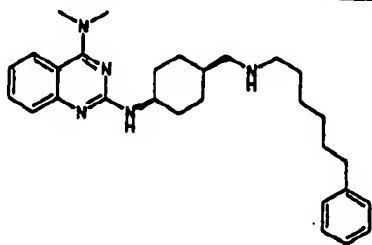
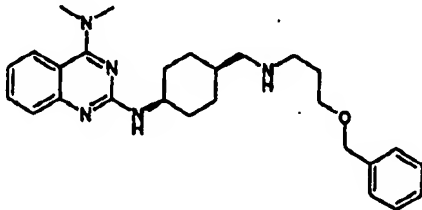
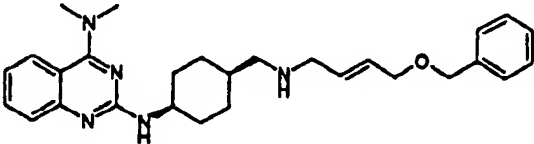
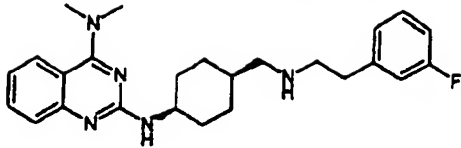
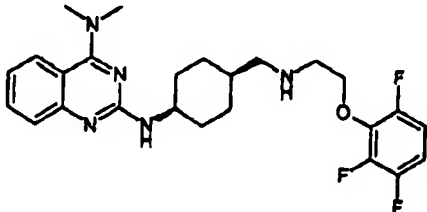
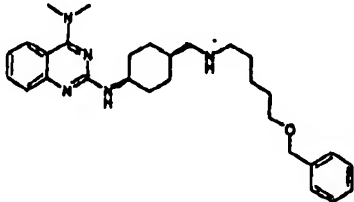
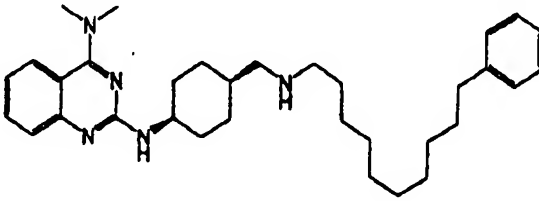
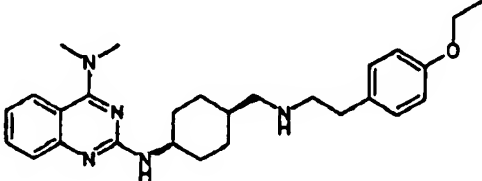
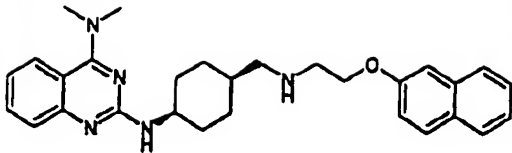
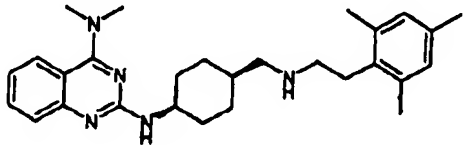
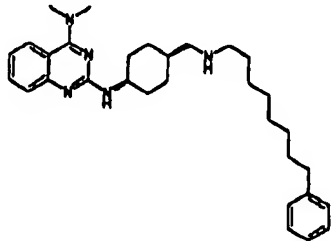
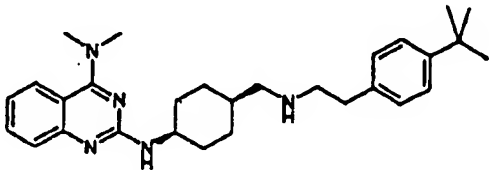
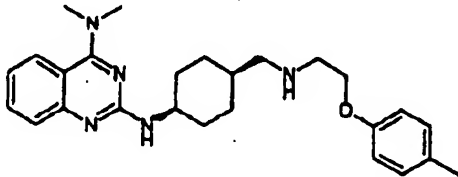
Table 1		
2282		478 (M + H)
2283		470 (M + H)
2284		464 (M + H)
2285		456 (M + H)
2286		422 (M + H)

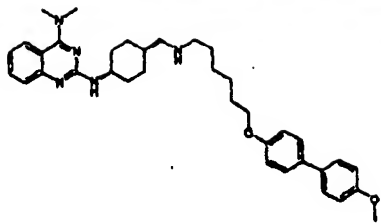
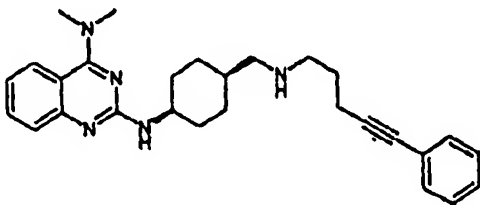
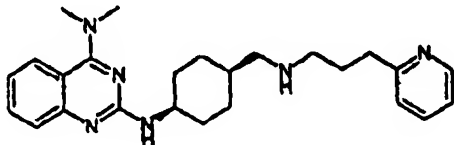
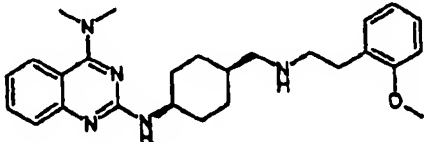
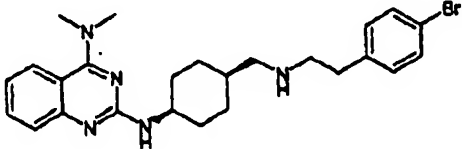


Table 1		
2287		438 (M + H)
2288		462 (M + H)
2289		472 (M + H)
2290		472 (M + H)
2291		434 (M + H)

PGAS		
2292		433 (M + H)
2293		454 (M + H)
2294		460 (M + H)
2295		448 (M + H)
2296		460 (M + H)

PCPMS		
2297		422 (M + H)
2298		474 (M + H)
2299		476 (M + H)
2300		516 (M + H)
2301		448 (M + H)

PGMS		
2302		470 (M + H)
2303		446 (M + H)
2304		488 (M + H)
2305		460 (M + H)
2306		434 (M + H)

LMS		
2307		582 (M + H)
2308		442 (M + H)
2309		419 (M + H)
2310		434 (M + H)
2311		482 (M + H)

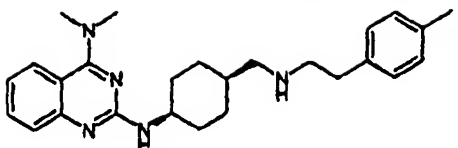
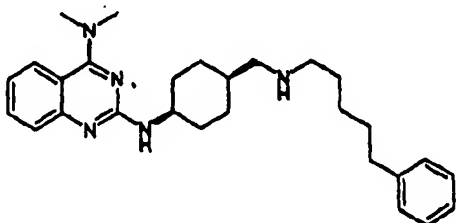
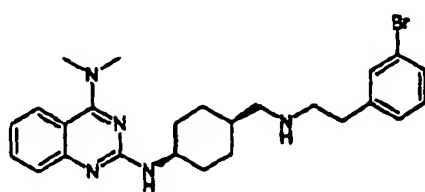
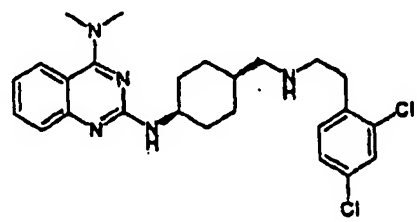
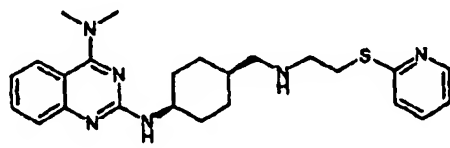
2312		418 (M + H)
2313		446 (M + H)
2314		482 (M + H)
2315		472 (M + H)
2316		437 (M + H)

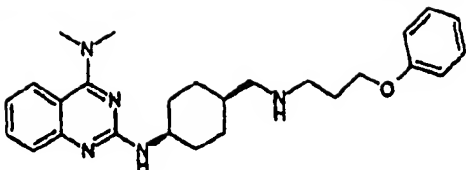
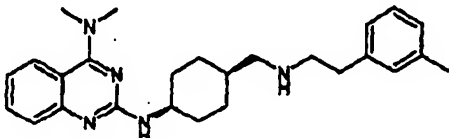
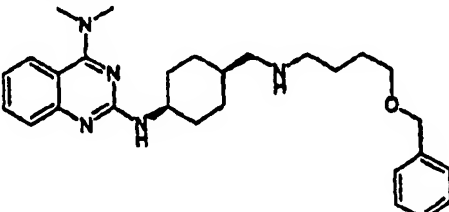
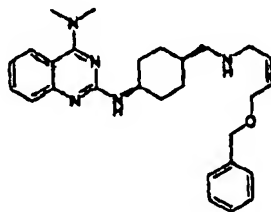
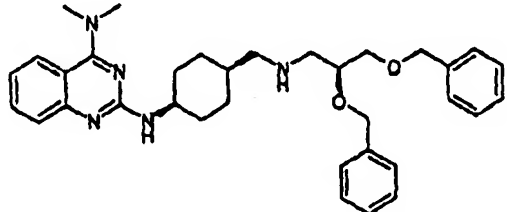
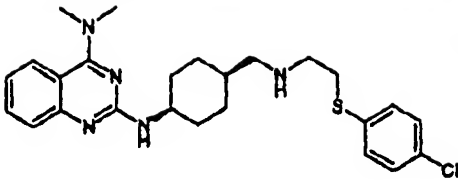
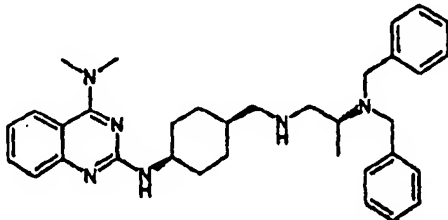
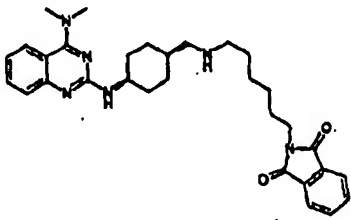
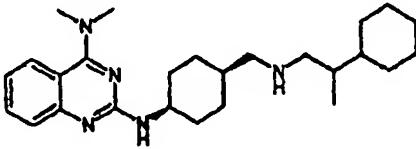
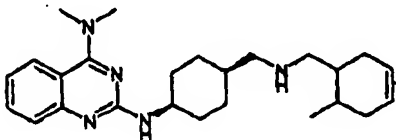
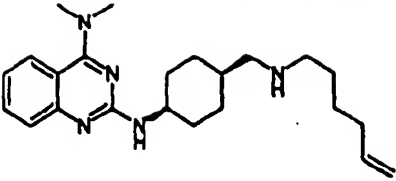
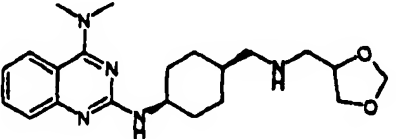
Table 1		
2317		434 (M + H)
2318		418 (M + H)
2319		462 (M + H)
2320		460 (M + H)
2321		554 (M + H)

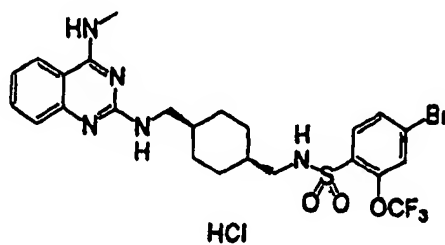
Table 16		
2322		470 (M + H)
2323		537 (M + H)
2324		529 (M + H)
2325		424 (M + H)
2326		408 (M + H)



2327		382 (M + H)
2328		386 (M + H)

5

## 实施例 2329



10 反式-4-溴-N-(4-[(4-甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-甲基]-环己基甲基)-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺盐酸盐

步骤 A: 合成反式-4-[(4-溴-2-三氟甲氧基-苯磺酰基氨基)-甲基]-环己烷甲酸

反式-4-氨基甲基-环己烷甲酸(3.14 g, 20 mmol)在 THF (20 mL)

和 1 M 氢氧化钠水溶液(42 mL)的溶液中加入 4-溴-2-三氟甲氧基苯磺酰氯(6.9 g, 20.4 mmol)的 THF(20 mL)溶液, 将混合物在室温下搅拌 2 小时。浓缩所得混合物, 加入 1 M HCl 水溶液(45 mL)。过滤所得沉淀, 用水和己烷洗涤获得白色粉末反式-4-[(4-溴-2-三氟甲氧基-苯磺酰基氨基)-甲基]-环己烷甲酸(7.18 g, 78%)。

ESI MS  $m/e$  460/462  $M+H^+$ ;  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.00 (brs, 1 H), 7.99 (brs, 1 H), 7.84-7.80(m, 3 H), 2.72 (d,  $J=6.3$  Hz, 2 H), 2.10(m, 1 H), 1.86 (m, 2 H), 1.71 (m, 2 H), 1.31(m, 1 H), 1.23 (m, 2 H), 0.87(m, 2 H)。

步骤 B: 合成反式-4-[(4-溴-2-三氟甲氧基-苯磺酰基氨基)-甲基]-环己烷甲酰胺

将反式-4-[(4-溴-2-三氟甲氧基-苯磺酰基氨基)-甲基]-环己烷甲酸(7.14 g, 15.5 mmol)和三乙胺(2.35 mL, 16.9 mmol)的 THF (25 mL)溶液冷却至 0℃。在 10 分钟内向混合物中加入氯甲酸乙酯(1.62mL, 17 mmol)的 THF (5 mL)溶液。在 0℃搅拌 15 min, 滴加氨水(27 mL), 在室温下搅拌混合物 2 h。减压浓缩混合物, 用水处理浓缩物获得固体。过滤所得固体, 用水和己烷洗涤获得白色固体反式-4-[(4-溴-2-三氟甲氧基-苯磺酰基氨基)-甲基]-环己烷甲酰胺(4.2 g, 59%)。

ESI MS  $m/e$  459/461  $M+H^+$ ;  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.98 (brs, 1 H), 7.84-7.80 (m, 3 H), 7.13 (s, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 2.72 (d,  $J=6.5$  Hz, 2 H), 1.98 (m, 1 H), 1.70 (m, 4 H), 1.29 (m, 1 H), 1.23 (m, 2 H), 0.83 (m, 2 H)。

步骤 C: 合成反式-N-(4-氨基甲基-环己基甲基)-4-溴-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺

在 40 min 内, 反式-4-[(4-溴-2-三氟甲氧基-苯磺酰基氨基)-甲基]-环己烷甲酰胺(4.2 g, 9.2 mmol)的 THF (40 mL)溶液中加入 1 M  $BH_3$  的 THF (32 mL, 32 mmol)溶液。将混合物回流 2 h。在冷却至 0℃后,

将混合物用水(7 mL)猝灭。所得混合物中加入 4 M HCl 的 EtOAc(28 mL)和 MeOH (28 mL)溶液, 浓缩混合物。残余物中加入 MeOH (28mL), 再次浓缩混合物。所得盐酸盐用乙醚重结晶, 随后用 1 M 氢氧化钠水溶液中和。水层用三氯甲烷萃取(两次), 将有机层合并, 用硫酸钠干燥, 然后减压浓缩获得白色固体反式-N-(4-氨基甲基-环己基甲基)-4-溴-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺(3.0 g, 74%)。

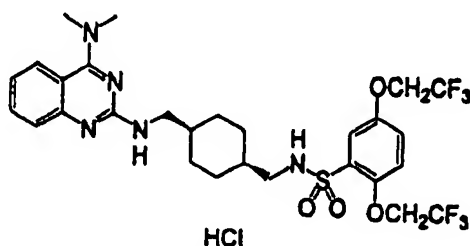
ESI MS  $m/e$  445/447  $M+H^+$ ;  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.84-7.79 (m, 3 H), 3.42 (brs, 2 H), 2.72 (d,  $J=6.8$  Hz, 2 H), 2.33 (d,  $J=6.5$  Hz, 2 H), 1.73 (m, 4 H), 1.27 (m, 1 H), 1.09 (m, 1 H), 0.80 (m, 4 H)。

步骤 D: 合成反式-4-溴-N-{4-[(4-甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-甲基]-环己基甲基}-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺盐酸盐

将实施例 50 步骤 A 获得的(2-氯-噻唑啉-4-基)-甲基胺(58 mg, 0.3 mmol)和反式-N-(4-氨基甲基-环己基甲基)-4-溴-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺(133 mg, 0.3 mmol)的 2-丙醇(0.5 mL)混合物在回流下搅拌 24 h。将混合物冷却, 过滤收集所得白色固体, 用 2-丙醇洗涤获得白色固体反式-4-溴-N-{4-[(4-甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-甲基]-环己基甲基}-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺盐酸盐(121 mg, 67%)。

ESI MS  $m/e$  602/604  $M+H^+$ ;  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.61 (brs, 1 H), 9.70 (brs, 1 H), 8.26 (d,  $J=8.1$  Hz, 1 H), 8.15 (brs, 1 H), 8.02 (t,  $J=5.7$  Hz, 1 H), 7.84-7.74 (m, 4 H), 7.41 (m, 1 H), 3.32 (m, 2 H), 3.07 (d,  $J=3.5$  Hz, 3H), 2.73 (t,  $J=6.2$  Hz, 2 H), 1.77 (m, 4 H), 1.53 (m, 1 H), 1.32 (m, 1 H), 0.96 (m, 2 H), 0.82 (m, 2 H)。

## 实施例 2330



5 反式-N-(4-[(4-二甲基氨基-咪唑啉-2-基氨基)-甲基]-环己基甲基)-2,5-双-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯磺酰胺盐酸盐

步骤 A: 合成反式-4-{[2,5-双-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯磺酰基氨基]-甲基}-环己烷甲酸

反式-4-氨基甲基-环己烷甲酸(1.5 g, 10 mmol)在 THF(10 mL)和  
10 1 M 氢氧化钠水溶液(27 mL)的溶液中滴加 2,5-双(2,2,2-三氟乙氧基)苯磺酰氯(3.8 g, 10.25 mmol)的 THF(10 mL)溶液, 在室温下搅拌混合物 2 h。浓缩所得混合物, 加入 1 M HCl 水溶液(22.5 mL)。过滤所得沉淀, 用水和己烷洗涤获得白色粉末反式-4-{[2,5-双-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯磺酰基氨基]-甲基}-环己烷甲酸(2.8 g, 57%)。

15 ESI MS  $m/e$  494  $M+H^+$ ;  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.36 (m, 3 H), 7.23 (brs, 1 H), 4.88 (m, 4 H), 2.73 (m, 2 H), 2.10 (m, 1 H), 1.87(m, 2 H), 1.72 (m, 2 H), 1.30 (m, 1 H), 1.23 (m, 2 H), 0.87 (m, 2 H)。

20 步骤 B: 合成反式-4-{[2,5-双-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯磺酰基氨基]-甲基}-环己烷甲酰胺

将反式-4-{[2,5-双-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯磺酰基氨基]-甲基}-环己烷甲酸(2.78 g, 5.63 mmol)和三乙胺(1.9 mL, 13.6 mmol)的 THF (25 mL)溶液冷却至 0℃。在 10 min 内向混合物中加入氯甲酸乙酯(0.586

mL, 6.2 mmol)的 THF (5 mL)溶液。在 0℃搅拌 15 min 后, 滴加 25% 氨水(10 mL)。在室温下搅拌混合物 2 h。减压浓缩所得混合物, 浓缩物用水稀释获得固体。过滤所得固体, 用水和己烷洗涤获得白色固体反式-4-{{[2,5-双-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯磺酰基氨基]-甲基}-环己烷甲酰胺(2.7 g, 98%)。

ESI MS  $m/e$  493  $M+H^+$ ;  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.36(m, 3 H), 7.23 (t,  $J=6.1$  Hz, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 4.88(m, 4 H), 2.74 (t,  $J=6.4$  Hz, 2 H), 1.99(m, 1 H), 1.75(m, 4 H), 1.28(m, 1 H), 1.23(m, 2 H), 0.83(m, 2 H)。

**步骤 C: 合成反式-N-(4-氨基甲基-环己基甲基)-2,5-双-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯磺酰胺**

在 40 min 内向反式-4-{{[2,5-双-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯磺酰基氨基]-甲基}-环己烷甲酰胺(2.7 g, 5.5 mmol)的 THF (20 mL)溶液中加入 1 M  $BH_3$  的 THF 溶液(20 mL, 20 mmol)。将混合物在回流下搅拌 2 h。在冷却至 0℃后, 将混合物用水(7 mL)猝灭。混合物中加入 4 M HCl 的 EtOAc(28mL)和 MeOH(50 mL)溶液, 浓缩混合物。残余物中加入 MeOH(50 mL), 再次浓缩混合物。所得盐酸盐用乙醚重结晶, 随后用 1 M 氢氧化钠水溶液中和。水层用二氯甲烷萃取(两次), 合并的有机层用硫酸钠干燥, 然后减压浓缩获得白色固体反式-N-(4-氨基甲基-环己基甲基)-2,5-双-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯磺酰胺(1.5 g, 57%)。

ESI MS  $m/e$  479  $M+H^+$ ;  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.36-7.32(m, 3 H), 6.62 (brs, 1 H), 4.88-4.78(m, 4 H), 3.42 (b, 2 H), 2.73 (d,  $J=6.6$  Hz, 2 H), 2.34 (d,  $J=6.3$  Hz, 2 H), 1.73(m, 4 H), 1.27(m, 1 H), 1.10(m, 1 H), 0.77(m, 4 H)。

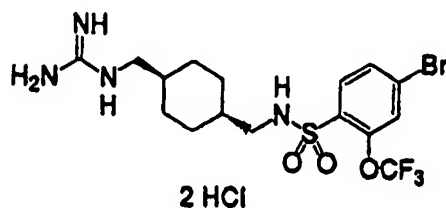
**步骤 D: 合成反式-N-(4-[(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-甲基]-环己基甲基)-2,5-双-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯磺酰胺盐酸盐**

将实施例 1 步骤 B 获得的(2-氯-噻唑啉-4-基)-二甲基-胺(41.4

mg, 0.2 mmol)和反式-N-(4-氨基甲基-环己基甲基)-2,5-双-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯磺酰胺(95.6 mg, 0.2 mmol)的2-丙醇混合物在回流下搅拌24 h。浓缩反应混合物, 残余物通过柱色谱法提纯(硅胶)获得白色泡沫状产物。将产物溶于二氯甲烷, 用1M HCl的Et<sub>2</sub>O溶液处理。浓缩混合物获得白色泡沫状反式-N-{4-[(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-甲基]-环己基甲基}-2,5-双-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯磺酰胺盐酸盐(101 mg, 78%)。

ESI MS m/e 650 M+H<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.16 (d, J= 8.2 Hz, 1 H), 8.00 (brs, 1 H), 7.78 (t, J= 7.9, 1 H), 7.44 (brs, 1 H), 7.34 (m, 4 H), 7.24 (t, J= 5.9 Hz, 1 H), 4.88 (m, 4 H), 3.32 (s, 6 H), 3.29 (m, 2 H), 2.75 (t, J= 6.2 Hz, 2 H), 1.74 (m, 4 H), 1.52 (m, 1 H), 1.32 (m, 1 H), 0.94 (m, 2 H), 0.83 (m, 2 H)。

#### 实施例 2331



反式-4-溴-N-(4-胍基甲基-环己基甲基)-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺二盐酸盐

步骤 A: 合成反式-[[[4-[(4-溴-2-三氟甲氧基-苯磺酰基氨基)-甲基]-环己基甲基]-氨基]-叔丁氧基羰基氨基-甲基]-氨基甲酸叔丁酯

实施例 2329 步骤 C 获得的反式-N-(4-氨基甲基-环己基甲基)-4-溴-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺(45 mg, 0.1 mmol)和三乙胺(14 μL, 0.1 mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液中加入(叔丁氧基羰基氨基-三氟甲磺酰基亚氨基-甲基)-氨基甲酸叔丁酯(39.1 mg, 0.1 mmol)。在室温下搅拌反应混合物2 h, 然后浓缩。残余物通过柱色谱法提纯(硅胶, 二氯甲烷至含10% MeOH的二氯甲烷)获得白色固体反式-[[[4-[(4-溴-2-三氟甲

氧基-苯磺酰基氨基)-甲基]环己基甲基}-氨基)-叔丁氧基羰基氨基-甲基]-氨基甲酸叔丁酯(63 mg, 92%)。

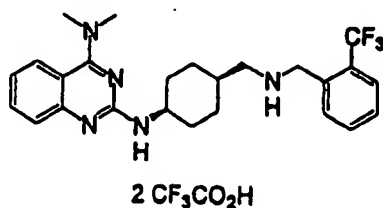
ESI MS  $m/e$  687/689  $M+H^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.45 (s, 1 H), 8.22 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1 H), 7.97 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1 H), 7.99-7.79 (m, 3 H), 3.13 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2 H), 2.72 (t,  $J = 6$  Hz, 2 H), 1.70 (m, 4 H), 1.46 (s, 9 H), 1.38 (s, 9 H), 1.31 (m, 2 H), 0.83 (m, 4 H).

步骤 B: 合成反式-4-溴-N-(4-胍基甲基-环己基甲基)-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺二盐酸盐

将反式-[(4-[(4-溴-2-三氟甲氧基-苯磺酰基氨基)-甲基]-环己基甲基)-氨基)-叔丁氧基羰基氨基-甲基]-氨基甲酸叔丁酯(53 mg, 0.077 mmol)在含 50% TFA 的二氯甲烷(2 mL)溶液在室温下搅拌 3 h, 浓缩反应混合物。残余物中加入 1M HCl 的  $Et_2O$  溶液(0.5mL), 浓缩混合物获得白色固体反式-4-溴-N-(4-胍基甲基-环己基甲基)-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺二盐酸盐(29 mg, 68%)。

ESI MS  $m/e$  487/489  $M+H^+$ ;  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.01 (t,  $J = 5.5$  Hz, 1 H), 7.84 (m, 3 H), 7.68 (m, 1 H), 7.30 (m, 2 H), 6.85 (m, 2 H), 2.94 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2 H), 2.74 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2 H), 1.71 (m, 2 H), 1.31 (m, 4 H), 0.86 (m, 4 H).

实施例 2332



顺式-N<sup>4</sup>, N<sup>4</sup>-二甲基-N<sup>2</sup>-(4-[(2-三氟甲基-苄基氨基)-甲基]-环己基)-噻唑啉-2,4-二胺二(三氟-乙酸)

步骤 A: 合成顺式-4-叔丁氧基羰基氨基-环己烷甲酸

顺式-4-氨基-环己烷甲酸(50 g, 350 mmol)在 THF (200 mL)和 1 M 氢氧化钠水溶液(380 mL, 380 mmol)的溶液中加入(Boc)<sub>2</sub>O(83.5 g, 360mmol)。在室温下搅拌反应混合物 2 h, 然后浓缩。残余物冷却至 0℃, 随后用 1 M HCl 酸化(pH = 3)。过滤所得白色固体, 用水和乙烷洗涤获得白色固体顺式-4-叔丁氧基羧基氨基-环己烷甲酸(71g, 83%)。

ESI MS m/e 244 M+H<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.00 (brs, 1 H), 6.74 (d, J= 4.25, 1 H), 3.30 (brs, 1 H), 2.35 (m, 1 H), 1.87(m, 2 H), 1.55-1.37(m, 15 H)。

10

#### 步骤 B: 合成顺式-(4-氨基甲酰基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯

在 0℃冷却的顺式-4-叔丁氧基羧基氨基-环己烷甲酸(68.0 g, 280 mmol)和三乙胺(31.1 g, 307 mmol)的 THF (300 mL)溶液中滴加氯甲酸乙酯(29.3 mL, 308 mmol)。在 0℃搅拌 30 min 后, 滴加 25%氨水(168 mL)。在室温下搅拌反应混合物 2 h, 然后浓缩。残余物用 EtOAc 萃取(三次)。合并的有机层用饱和碳酸氢钠水溶液、1 M HCl、盐水和水洗, 用硫酸钠干燥, 过滤, 然后浓缩获得白色固体顺式-(4-氨基甲酰基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯(62.0 g, 88%)。

ESI MS m/e 243 M+H<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.10 (brs, 1 H), 6.69 (b, 2 H), 3.41 (brs, 1 H), 2.14(m, 1 H), 1.79(m, 2 H), 1.59(m, 2 H), 1.45-1.37 (m, 13 H)。

20

#### 步骤 C: 合成顺式-4-氨基-环己烷甲酰胺盐酸盐

顺式-(4-氨基甲酰基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯(62 g, 256 mmol)的二氯甲烷 (250 mL)溶液中加入 TFA(250 mL), 在室温下搅拌混合物 1 h。浓缩混合物, 加入 2 M HCl 的 Et<sub>2</sub>O 溶液(150 mL)获得白色沉淀。浓缩混合物获得白色固体顺式-4-氨基-环己烷甲酰胺盐酸盐(45 g, 98%)。

25

ESI MS m/e 143 M+H<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.08(m,



3 H), 7.28 (s, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 3.10(m, 1 H), 2.24(m, 1 H), 1.90(m, 2 H), 1.66(m, 4 H), 1.50(m, 2 H).

**步骤 D: 合成顺式-4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己烷甲酰胺**

5 将实施例 1 步骤 B 获得的(2-氯-喹唑啉-4-基)-二甲基-胺(31.05 g, 150 mmol)和顺式-4-氨基-环己烷甲酰胺盐酸盐(26.7 g, 150 mmol)的吡啶(150 mL)溶液在回流下搅拌过夜。浓缩反应混合物, 将残余物溶于二氯甲烷。有机层用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 水层用二氯甲烷萃取。有机层用硫酸钠干燥, 过滤, 然后浓缩。残余物通过柱色谱  
10 法提纯(硅胶, 2%至 10% 2 M  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  的二氯甲烷溶液)获得微褐色固体, 所得固体用二氯甲烷重结晶获得黄色晶体顺式-4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己烷甲酰胺 (20.6 g, 44%)。

ESI MS  $m/e$  314  $\text{M}+\text{H}^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.19 (brs, 1 H), 8.15 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 7.77 (t,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.42 (d,  $J=7.2$  Hz, 1 H), 7.35 (t,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 6.74 (s, 1 H),  
15 4.12 (m, 1 H), 3.46(m, 6 H), 2.24(m, 1 H), 1.79-1.61 (m, 8 H)。

**步骤 E: 合成顺式- $\text{N}^2$ -(4-氨基甲基-环己基)- $\text{N}^4$ ,  $\text{N}^4$ -二甲基-喹唑啉-2, 4-二胺**

20 顺式-4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)环己烷甲酰胺(18.78 g, 60 mmol)的 THF (200 mL)溶液中加入 1M  $\text{BH}_3$  的 THF 溶液(300mL, 300 mmol)。将混合物在回流下搅拌 2 h。在反应混合物冷却至  $0^\circ\text{C}$  后, 加入 4 M HCl 的 EtOAc(100 mL)溶液和 MeOH (200 mL)。浓缩混合物。将混合物用 1M 氢氧化钠水溶液处理, 水层用二氯甲烷萃取。有机层  
25 用硫酸钠干燥, 浓缩, 然后通过柱色谱法提纯(硅胶, 10% 2 M  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  的二氯甲烷溶液)获得白色固体顺式- $\text{N}^2$ -(4-氨基甲基-环己基)- $\text{N}^4$ ,  $\text{N}^4$ -二甲基-喹唑啉-2,4-二胺(10.6 g, 59%)。

ESI MS  $m/e$  300  $\text{M}+\text{H}^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.84 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 7.46 (t,  $J=6.8$  Hz, 1 H), 7.26 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H),

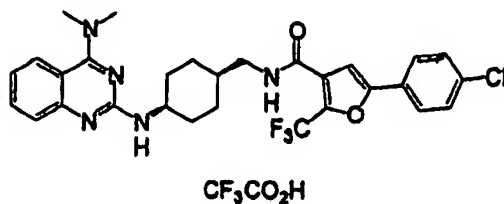
6.99 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1 H), 6.28 (brs, 1 H), 4.02(m, 1 H), 3.19 (m, 6 H),  
2.47 (d,  $J = 6.89$  Hz, 2 H), 2.73 (m 2 H), 1.68-1.33 (m, 9 H)。

步骤 F: 合成顺式- $N^4, N^4$ -二甲基- $N^2$ -(4-[(2-三氟甲基-苄基氨基)-甲基]-  
5 环己基)-喹唑啉-2,4-二胺二(三氟-乙酸)

将顺式- $N^2$ -(4-氨基甲基-环己基)- $N^4, N^4$ -二甲基-喹唑啉-2,4-二胺  
(33 mg, 0.11 mmol)和 2-三氟甲基苯甲醛(17.41 mg, 0.1 mmol)的 MeOH  
(1 mL)溶液在室温下搅拌 3 h。混合物中加入  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (85 mg, 0.4  
mmol), 在室温下搅拌混合物过夜。所得混合物用 50% DMSO 的水  
10 溶液(2 mL)猝灭, 溶液用制备型 HPLC 提纯。合并纯净部分并冷冻干  
燥获得白色固体顺式- $N^4, N^4$ -二甲基- $N^2$ -{4-[(2-三氟甲基-苄基氨基)-甲  
基]-环己基}-喹唑啉-2,4-二胺二(三氟-乙酸)(41.4 mg, 60%)。

ESI MS  $m/e$  458  $M+H^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13.12  
(brs, 1 H), 8.94 (b, 2 H), 8.65 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1 H), 8.16 (d,  $J = 8.8$   
15 Hz, 1 H), 7.77-7.66(m, 5 H), 7.41 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 7.35 (t,  $J = 8$   
Hz, 1 H), 4.22 (s, 2 H), 4.17(m, 1 H), 3.46 (b, 6 H), 2.94(m, 2 H),  
1.87-1.44(m, 9 H)。

### 实施例 2333



顺式- $N$ -[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基甲基]-5-(4-氯-苯  
基)-2-三氟甲基-咪唑-3-甲酰胺三氟-乙酸

步骤 A: 合成顺式- $N$ -[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基甲  
基]-5-(4-氯-苯基)-2-三氟甲基-咪唑-3-甲酰胺三氟乙酸

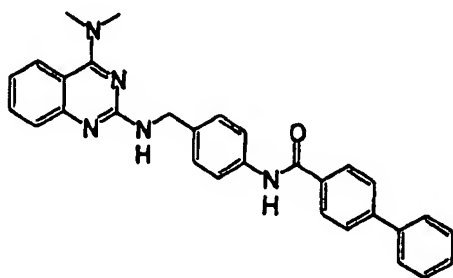
25 将实施例 2332 步骤 E 获得的顺式- $N^2$ -(4-氨基甲基-环己基)- $N^4, N^4$ -



提纯。合并纯净部分并冷冻干燥获得白色固体顺式 N-[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基甲基]-3,4,5-三甲氧基-苯甲酰胺三氟-乙酸 (7.4 mg, 12%)。

ESI MS m/e 494 M+H<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.25 (brs, 1 H), 8.45 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.17 (brs, 1 H), 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.76 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.42 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.15 (s, 2 H), 4.13 (m, 1 H), 3.44 (s, 3 H), 3.39 (s, 3 H), 3.20 (m, 2 H), 1.77-1.37 (m, 9 H)。

#### 10 实施例 2335



N-(4-[(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-甲基]苯基)-联苯基-4-甲酰胺  
步骤 A: 合成(4-氨基-苄基)-氨基甲酸叔丁酯

将4-氨基甲基-苄胺(12.2 g, 100 mmol)和(Boc)<sub>2</sub>O(21.8 g, 100 mmol)的二氯甲烷(100 mL)溶液在室温下搅拌过夜。浓缩混合物, 残余物通过柱色谱法提纯(硅胶, 二氯甲烷至含 10% MeOH 的二氯甲烷)获得微黄色固体(4-氨基-苄基)-氨基甲酸叔丁酯(11.6 g, 52%)。

ESI MS m/e 223 M+H<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.27 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 6.47 (d, J = 6.4 Hz, 2 H), 4.89 (s, 2 H), 3.91 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 1.39 (s, 9 H)。

步骤 B: 合成 N-(4-氨基甲基-苄基)-联苯基-4-甲酰胺盐酸盐

(4-氨基-苄基)-氨基甲酸叔丁酯(1.11 g, 5 mmol)、联苯基甲酸(0.99 g, 5 mmol)、EDC (1.2 g, 6.25 mmol)和 HOAt (0.82 g, 6 mmol)的二

氯甲烷(10 mL)溶液中加入三乙胺(pH = 10), 在室温下搅拌混合物过夜。有机层用饱和碳酸氢钠水溶液、1 M HCl 水溶液和水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 然后浓缩。将残余物溶于含 50% TFA 的二氯甲烷(10 mL), 在室温下搅拌混合物。在 30 分钟后, 浓缩混合物, 用 1 M HCl 的 Et<sub>2</sub>O 溶液(5 mL)稀释。浓缩混合物获得 N-(4-氨基甲基-苯基)-联苯基-4-甲酰胺盐酸盐(828 mg, 49%)。

ESI MS m/e 303 M+H<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.40 (s, 1 H), 8.34(b, 3 H), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.83-7.73 (m, 6 H), 7.51-7.38 (m, 5 H), 4.0 (q, J = 5.6 Hz, 2 H)。

步骤 C: 合成 N-{4-[(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-甲基]-苯基}-联苯基-4-甲酰胺

将实施例 1 步骤 B 获得的(2-氯-噻唑啉-4-基)-二甲基-胺(42 mg, 0.2 mmol)和 N-(4-氨基甲基-苯基)-联苯基-4-甲酰胺盐酸盐(49 mg, 0.14 mmol)的 2-丙醇(1 mL)和三乙胺(200 μL)混合物在回流下搅拌 2 天。浓缩所得混合物, 然后通过柱色谱法提纯(硅胶, 二氯甲烷至 10% 2M NH<sub>3</sub>/MeOH 的二氯甲烷溶液)获得白色固体 N-{4-[(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-甲基]-苯基}-联苯基-4-甲酰胺(10 mg, 15%)。

ESI MS m/e 474 M+H<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.19 (s, 1 H), 8.02 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.73 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 7.68 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.50-7.15 (m, 8 H), 7.01 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.51 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.2 (s, 3H)。

实施例 2336



顺式-N<sup>2</sup>-{4-[2-(4-溴-2-三氟甲氧基-苄基氨基)-乙基]-环己基}-N<sup>4</sup>, N<sup>4</sup>-二甲基-喹唑啉-2,4-二胺二(三氟-乙酸)

步骤 A: 合成顺式-[4-(2-苄氧基羰基氨基-乙基)-环己基]-氨基甲酸叔丁酯

5

顺式-[4-(2-氨基-乙基)-环己基]-氨基甲酸叔丁酯(4.84 g, 20 mmol)的二氯甲烷(50 mL)和三乙胺(3.06 mL, 22 mmol)溶液中加入氯甲酸苄基酯(3.13 mL, 22 mmol), 将混合物搅拌 4 h. 所得混合物用水、1 M HCl 水溶液洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 然后浓缩。残余物通过柱色谱法提纯(硅胶, 二氯甲烷至含 10% MeOH 的二氯甲烷)获得无色油状物顺式-[4-(2-苄氧基羰基氨基-乙基)-环己基]-氨基甲酸叔丁酯(5.46 g, 73%)。

10

ESI MS m/e 377 M+H<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.36-7.24 (m, 5 H), 7.19 (t, J=5.6 Hz, 1 H), 6.76 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 4.91 (s, 2 H), 3.40 (m, 1 H), 2.99 (m, 2 H), 1.44-1.33 (m, 20H)。

15

步骤 B: 合成顺式-[2-(4-氨基-环己基)-乙基]-氨基甲酸苄基酯

将顺式-[4-(2-苄氧基羰基氨基-乙基)-环己基]-氨基甲酸叔丁酯(5.26 g, 14 mmol)在含 50% TFA 的二氯甲烷(60 mL)溶液在室温下搅拌 1 h. 浓缩混合物, 残余物用饱和碳酸氢钠水溶液稀释。水层用二氯甲烷萃取(3 次)。有机层用硫酸钠干燥, 然后浓缩获得无色油状物顺式-[2-(4-氨基-环己基)-乙基]-氨基甲酸苄基酯(3.5 g, 91%)。

20

ESI MS m/e 277 M+H<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.72 (b, 2 H), 7.34-7.27 (m, 5 H), 7.21 (t, J=5.2 Hz, 1 H), 4.97 (s, 2 H), 3.14 (m, 1 H), 2.99 (q, J=6.4 Hz, 2 H), 1.58-1.34 (m, 11 H)。

25

步骤 C: 合成顺式 2-[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基]-乙基}-氨基甲酸苄基酯

5 用 Smith Microwave Synthesizer 将实施例 1 步骤 B 获得的(2-氯-喹唑啉-4-基)-二甲基-胺(2.45 g, 10.2 mmol)和顺式-[2-(4-氨基-环己基)-乙基]-氨基甲酸苄基酯(3.3 g, 10.2 mmol)和三乙胺(1.65 mL, 10.2 mmol)的 2-丙醇(15 mL)混合物在 170℃加热 45 min。浓缩混合物, 残余物通过柱色谱法提纯(硅胶, 二氯甲烷至 10% 2 M  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  的二氯甲烷溶液)获得黄色油状物顺式{2-[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基]-乙基}-氨基甲酸苄基酯(4.48g, 85%)。

ESI MS  $m/e$  448  $\text{M}+\text{H}^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.07-7.20 (m, 11 H), 4.98 (s, 2 H), 4.08 (m, 1 H), 3.39 (b, 6 H), 3.04 (m, 2 H), 1.7-1.3 (m, 11 H)。

15 步骤 D: 合成顺式- $\text{N}^2$ -[4-(2-氨基-乙基)-环己基]- $\text{N}^4$ ,  $\text{N}^4$ -二甲基-喹唑啉-2, 4-二胺

顺式-{2-[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基]-乙基}-氨基甲酸苄基酯(4.47 g, 10 mmol)的 EtOH(20 mL)溶液中加入 1,4-环己二烯(20 mL)和 200 mg 10% Pd/C。在室温下搅拌反应混合物 18 h, 通过硅藻土垫过滤, 然后浓缩。残余物通过柱色谱法提纯(硅胶, 含 5%至 15% 2 M  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  的二氯甲烷)获得黄色油状物顺式- $\text{N}^2$ -[4-(2-氨基-乙基)-环己基]- $\text{N}^4$ ,  $\text{N}^4$ -二甲基-喹唑啉-2,4-二胺(2.41g, 77%)。

25 ESI MS  $m/e$  314  $\text{M}+\text{H}^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.82 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 7.44 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1 H), 7.27 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 6.97 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1 H), 6.31 (brs, 1 H), 3.97 (m, 1 H), 3.37 (b, 2 H), 3.17 (s, 3), 3.14 (s, 3 H), 2.62 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2 H), 1.68-1.31(m, 11 H)。

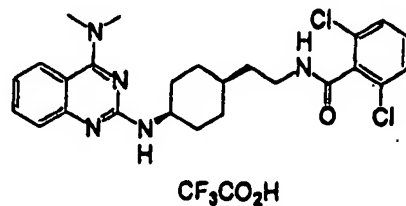
步骤 E: 合成顺式- $\text{N}^2$ -[4-[2-(4-溴-2-三氟甲氧基-苄基氨基)-乙基]-环己

基)-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基-喹唑啉-2,4-二胺二(三氟-乙酸)

将顺式-N<sup>2</sup>-[4-(2-氨基-乙基)-环己基]-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基-喹唑啉-2,4-二胺(31.4 mg, 0.1 mmol)和 4-溴-2-三氟甲氧基苯甲醛(26.9 mg, 0.1 mmol)的 MeOH (1 mL)溶液在室温下搅拌。在 3 h 后, 加入 NaBH(OAc)<sub>3</sub> (85 mg, 0.4 mmol), 将所得混合物在室温下搅拌过夜。反应混合物用含 50% DMSO 的水(2mL)猝灭。浓缩混合物, 用制备型 HPLC 提纯。合并纯净部分并冷冻干燥获得白色固体顺式-N<sup>2</sup>-{4-[2-(4-溴-2-三氟甲氧基-苄基氨基)-乙基]-环己基}-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基-喹唑啉-2,4-二胺二(三氟-乙酸)(32.2 mg, 41%)。

ESI MS m/e 566/568 M+H<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.76 (brs, 1 H), 8.81 (b, 2 H), 8.43 (m, 1 H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.71-7.56(m, 4 H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.29 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.15 (m, 3 H), 3.39(m, 6 H), 2.97(m, 2 H), 1.67-1.30(m, 11 H)。

## 实施例 2337



顺式-2,6-二氯-N-(2-[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基]-乙基)-苯甲酰胺三氟-乙酸

步骤 A: 合成顺式-2,6-二氯-N-(2-[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基]-乙基)-苯甲酰胺三氟-乙酸

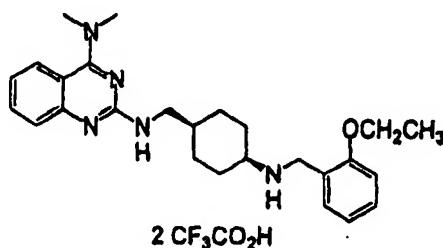
顺式-N<sup>2</sup>-[4-(2-氨基-乙基)-环己基]-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基-喹唑啉-2,4-二胺(31.4 mg, 0.1 mmol)和 2,6-二氯苯甲酰氯(20.7 mg, 0.1 mmol)的 DMF (0.5 mL)溶液中加入三乙胺(20 μL, 0.14 mmol)。混合物在室温搅拌 6 h 后, 加入 DMSO (0.5 mL), 将混合物用制备型 HPLC 提纯。合并纯净部分并冷冻干燥获得白色固体顺式-2,6-二氯-N-(2-[4-(4-二甲基氨基



-喹唑啉-2-基氨基)-环己基]-乙基}-苯甲酰胺三氟-乙酸(17.6 mg, 29%)。

ESI MS  $m/e$  486  $M+H^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.93 (brs, 1 H), 8.26 (t,  $J = 5.2$  Hz, 1 H), 8.14 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 7.95 (brs, 1 H), 7.76 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 7.52-7.31(m, 5 H), 4.15(m, 1 H), 3.45 (b, 6 H), 3.29(m, 2 H), 1.76-1.31(m, 11 H)。

#### 实施例 2338



10 顺式- $N^2$ -[4-(2-乙氧基-苄基氨基)-环己基甲基]- $N^4$ ,  $N^4$ -二甲基-喹唑啉-2, 4-二胺二(三氟-乙酸)

步骤 A: 合成顺式-(4-氨基甲基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯

在 30 min 内, 向实施例 2332 步骤 B 获得的顺式-(4-氨基甲酰基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯(9.68 g, 40 mmol)的 THF(100 mL)溶液中加入 1 M  $BH_3$  的 THF 溶液(80 mL, 80 mmol)。将混合物在回流下搅拌 2 h。在将反应混合物冷却至室温后, 小心加入 1M 氢氧化钠水溶液。减压除去溶剂, 水层用二氯甲烷萃取(两次)。有机层用硫酸钠干燥, 然后减压浓缩获得无色油状物顺式-(4-氨基甲基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯(5.16 g, 57%)。

20 ESI MS  $m/e$  229  $M+H^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  6.67 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1 H), 3.43 (m, 1 H), 2.41 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2 H) 1.49-1.22 (m, 18 H)。

步骤 B: 合成顺式-(4-[(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-甲基]-环己

### 基)-氨基甲酸叔丁酯

用 Smith Microwave Synthesizer 将顺式-(4-氨基甲基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯(1.14 g, 5 mmol)、实施例 1 步骤 B 获得的(2-氯-喹唑啉-4-基)-二甲基-胺(1.035 g, 5 mmol)和三乙胺(1.5 mL, 11 mmol)的 2-丙醇(2.5 mL)混合物在 170℃加热 35 min。浓缩混合物, 残余物通过柱色谱法提纯(硅胶, 二氯甲烷至 10% 2 M  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  的二氯甲烷溶液)获得白色固体顺式-{4-[(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-甲基]-环己基}-氨基甲酸叔丁酯(1.28 g, 80%)。

ESI MS  $m/e$  400  $\text{M}+\text{H}^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.04-7.06 (m, 4 H), 6.77 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1 H), 3.40-3.16 (m, 9 H), 1.70-1.37 (m, 18 H)。

### 步骤 C: 合成顺式- $\text{N}^2$ -(4-氨基-环己基甲基)- $\text{N}^4$ , $\text{N}^4$ -二甲基-喹唑啉-2, 4-二胺

将顺式-{4-[(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-甲基]-环己基}-氨基甲酸叔丁酯(1.2 g, 3 mmol)在含 50% TFA 的二氯甲烷(20 mL)中的溶液在室温下搅拌。在 30 分钟后, 浓缩混合物, 残余物用 1M 氢氧化钠水溶液稀释。水层用二氯甲烷萃取(两次)。合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤, 然后浓缩获得白色固体顺式- $\text{N}^2$ -(4-氨基-环己基甲基)- $\text{N}^4$ ,  $\text{N}^4$ -二甲基-喹唑啉-2, 4-二胺(0.88 g, 98%)。

ESI MS  $m/e$  300  $\text{M}+\text{H}^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.85 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 7.47 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1 H), 7.27 (brs, 1 H), 7.0 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1 H), 6.66 (brs, 1 H), 3.33-3.14(m, 9 H), 1.69-1.48(m, 9 H)。

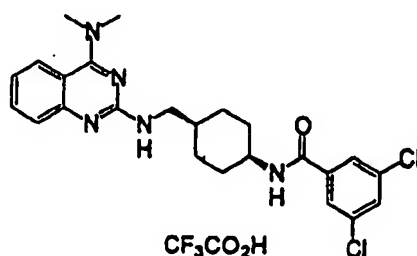
### 步骤 D: 合成顺式- $\text{N}^2$ -[4-(2-乙氧基-苄基氨基)-环己基甲基]- $\text{N}^4$ , $\text{N}^4$ -二甲基-喹唑啉-2, 4-二胺二(三氟-乙酸)

将顺式- $\text{N}^2$ -(4-氨基-环己基甲基)- $\text{N}^4$ ,  $\text{N}^4$ -二甲基-喹唑啉-2, 4-二胺(30 mg, 0.1 mmol)和 2-乙氧基苯甲醛(15 mg, 0.1 mmol)的 MeOH(1 mL)

溶液在室温下搅拌。在 3 h 后, 加入  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (85 mg, 0.4 mmol), 在室温下搅拌混合物过夜。所得混合物用含 50%DMSO 的水(2 mL)猝灭, 用制备型 HPLC 提纯溶液。合并纯净部分并冷冻干燥获得白色固体顺式- $\text{N}^2$ -[4-(2-乙氧基-苄基氨基)-环己基甲基]- $\text{N}^4, \text{N}^4$ -二甲基-喹唑啉-2,4-二胺二(三氟-乙酸)(33 mg, 50%)。

ESI MS  $m/e$  434  $\text{M}+\text{H}^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13.03 (brs, 1 H), 8.79 (brs, 1 H), 8.49(m, 2 H), 8.15 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 7.77 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 7.40-7.33(m, 4 H), 7.07 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 6.99 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1 H), 4.11-4.06 (m, 4 H), 3.47-3.41 (m, 8 H), 3.15(m, 1 H), 1.90-1.60(m, 9 H), 1.37 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H)。

#### 实施例 2339



顺式-3,5-二氯-N-{4-[(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-甲基]-环己基}-苯甲酰胺三氟-乙酸

步骤 A: 合成顺式-3,5-二氯-N-{4-[(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-甲基]-环己基}-苯甲酰胺三氟-乙酸

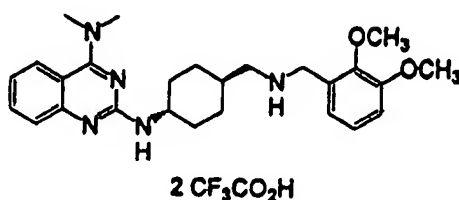
将顺式- $\text{N}^2$ -(4-氨基-环己基甲基)- $\text{N}^4, \text{N}^4$ -二甲基-喹唑啉-2,4-二胺 (30 mg, 0.1 mmol)、3,5-二氯苯甲酰氯(20.9 mg, 0.1 mmol)和吡啶(12  $\mu\text{L}$ , 0.25 mmol)的 DMSO(1 mL)溶液在室温下搅拌过夜。将混合物用制备型 HPLC 提纯。合并纯净部分并冷冻干燥获得白色固体顺式-3,5-二氯-N-{4-[(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-甲基]-环己基}-苯甲酰胺三氟-乙酸。(18 mg, 31%)。

ESI MS  $m/e$  472  $\text{M}+\text{H}^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.13

(brs, 1 H), 8.34(d,  $J = 7.2$  Hz, 1 H), 8.15 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 8.06 (brs, 1 H), 7.82-7.73(m, 4 H), 7.45 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 7.36 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 3.9(m, 1 H), 3.47-3.25(m, 8 H), 1.83-1.56(m, 9 H).

5

### 实施例 2340



10 反式- $\text{N}^2$ -(4-[(2,3-二甲氧基-苄基氨基)-甲基]-环己基)- $\text{N}^4$ ,  $\text{N}^4$ -二甲基-喹唑啉-2,4-二胺二(三氟-乙酸)

#### 步骤 A: 合成反式-4-(叔丁氧基羰基氨基-甲基)-环己烷甲酸

将反式-4-氨基-环己烷甲酸(37.7 g, 0.24 mol)在二噁烷(250 ml)和水(200 ml)的混合物中的溶液用冰浴冷却, 向其中加入 1M 氢氧化钠水溶液(10.07 g, 0.25 mol)和 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (57.6 g, 0.26 mol)。在室温下搅拌反应混合物。在 3 h 后, 浓缩混合物, 将残余物溶于水。水层用  $\text{Et}_2\text{O}$  洗涤(3 次)。水层用冰浴冷却并用 1M HCl 水溶液酸化( $\text{pH} = 2$ ), 干燥所得白色沉淀获得白色固体反式-4-(叔丁氧基羰基氨基-甲基)-环己烷甲酸(47.4 g, 76.8%)。

20 ESI MS  $m/e$  258  $\text{M}+\text{H}^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.95 (brs, 1 H), 6.79 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1 H), 2.76 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2 H), 2.11 (m, 1 H), 1.87 (m, 2 H), 1.69(m, 2 H), 1.36 (s, 9H), 1.27(m, 3H), 0.9(m, 2H)。

25 步骤 B: 合成反式-[4-(叔丁氧基羰基氨基-甲基)-环己基]-氨基甲酸苄

## 基酯

反式-4-(叔丁氧基羰基氨基-甲基)环己烷甲酸(46.9 g, 0.18 mol)的苯(300 mL)溶液中加入三乙胺(24.2 g, 0.24 mol)和叠氮磷酸二苄酯(55.9 g, 0.20 mol)。在 80℃ 搅拌反应混合物 1 h。混合物中加入苄基醇(25.9 g, 0.24 mol)，在 100℃ 搅拌 4 h。随后将混合物冷却至室温过夜，浓缩，然后将所得浅橙色固体溶于 EtOAc。有机层用水洗涤(三次)，浓缩，残余物通过柱色谱法提纯(硅胶，含 50%EtOAc 的己烷)获得白色固体反式-[4-(叔丁氧基羰基氨基-甲基)-环己基]-氨基甲酸苄基酯(66.7g, 100%)。

ESI MS  $m/e$  363  $M+H^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.24-7.23 (m, 5 H), 5.06 (s, 2 H), 4.57 (m, 2 H), 3.44 (brs, 1 H), 2.97 (t,  $J=6.4$  Hz, 2 H), 2.04(m, 2 H), 1.79(m, 2 H), 1.43 (s, 9 H), 1.08-0.76(m, 5 H)。

## 步骤 C: 合成反式-(4-氨基-环己基甲基)-氨基甲酸叔丁酯

反式-[4-(叔丁氧基羰基氨基-甲基)-环己基]-氨基甲酸苄基酯(5.32 g, 0.015 mol)的 EtOH (200 mL)溶液中加入 10% Pd/C (50 mg)。将混合物在室温、氢气氛下搅拌 4 h。所得混合物通过硅藻土垫过滤，然后浓缩。残余物通过柱色谱法提纯(硅胶，含 3% 2 M  $NH_3/MeOH$  的二氯甲烷)获得无色固体反式-(4-氨基-环己基甲基)-氨基甲酸叔丁酯(3.197 g, 95.4%)。

ESI MS  $m/e$  229  $M+H^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.44 (brs, 1 H), 4.59 (b, 1 H), 2.96(m, 2 H), 2.08(m, 2 H), 1.83(m, 2 H), 1.43 (s, 9 H), 1.08(m, 5 H)。

## 步骤 D: 合成反式- $N^2$ -(4-氨基甲基-环己基)- $N^4$ , $N^4$ -二甲基-噻唑啉-2, 4-二胺二(三氟-乙酸)

用 Smith Microwave Synthesizer 将反式-(4-氨基-环己基甲基)-氨基甲酸叔丁酯(0.24 g, 1 mmol)和实施例 1 步骤 B 获得的(2-氯-噻唑啉

-4-基)-二甲基-胺(0.32 g, 1.4 mmol)的 2-丙醇(5 mL)混合物加热至 170 °C 30 min。将此过程重复 19 次。合并反应混合物, 然后通过柱色谱法提纯(硅胶)获得 1.13 g 黄色固体。将黄色固体溶于含 50% TFA 的二氯甲烷(20 mL), 在室温下搅拌混合物。在 10 h 后, 浓缩混合物, 残余物用制备型 HPLC 提纯。合并纯净部分并冷冻干燥获得白色固体反式- $N^2$ -(4-氨基甲基-环己基)- $N^4, N^4$ -二甲基-喹唑啉-2,4-二胺二(三氟-乙酸)(0.49g, 5%)。

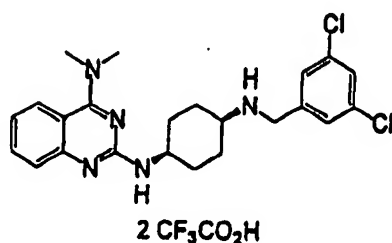
ESI MS  $m/e$  300  $M+H^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.16 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1 H), 8.11(m, 2 H), 7.86 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1 H), 7.51 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1 H), 7.41 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1 H), 7.18 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 1 H), 3.8 (brs, 1 H), 3.47 (s, 6 H), 2.10 (m, 2 H), 1.92 (m, 2 H), 1.42-1.12 (m, 5 H)。

步骤 E: 合成反式- $N^2$ -(4-[(2,3-二甲氧基-苄基氨基)-甲基]-环己基)- $N^4, N^4$ -二甲基-喹唑啉-2,4-二胺二(三氟-乙酸)

用 Smith Microwave Synthesizer 将 2,3-二甲氧基苯甲醛(15 mg, 0.09 mmol)、反式- $N^2$ -(4-氨基甲基-环己基)- $N^4, N^4$ -二甲基-喹唑啉-2,4-二胺二(三氟-乙酸)(28 mg, 0.053 mmol)、 $NaBH(OAc)_3$  (76 mg, 0.36 mmol)和 MeOH (2 mL)的混合物在 100 °C 加热 40 秒。所得混合物用制备型 HPLC 提纯。合并纯净部分并冷冻干燥获得反式- $N^2$ -(4-[(2,3-二甲氧基-苄基氨基)-甲基]-环己基)- $N^4, N^4$ -二甲基-喹唑啉-2,4-二胺二(三氟-乙酸)(10.2 mg, 28%)。

ESI MS  $m/e$  450  $M+H^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.68 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1 H), 9.41 (brs, 1 H), 7.85 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1 H), 7.52 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1 H), 7.46 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1 H), 7.19 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1 H), 7.09 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1 H), 6.98 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1 H), 6.90 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1 H), 4.16 (s, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 3.75(m, 1 H), 3.47(m, 6 H), 2.80(m, 2 H), 2.11(m, 2 H), 1.86 (m, 2 H), 1.48-1.50 (m, 5 H)。

实施例 2341



顺式- $N^2$ -[4-(3,5-二氯-苄基氨基)-环己基]- $N^4$ ,  $N^4$ -二甲基-喹唑啉-2,4-二胺二(三氟-乙酸)

步骤 A: 合成顺式-(4-叔丁氧基羰基氨基-环己基)-氨基甲酸苄基酯

5        顺式-4-叔丁氧基羰基氨基-环己烷甲酸(50.0 g, 206 mmol)的苯悬浮液中加入三乙胺(26.9 g, 266 mmol)和叠氮磷酸二苄酯(62.2 g, 226 mmol)。在 80℃ 搅拌反应混合物 1 h。加入苄基醇(31.4 g, 290 mmol)，将混合物在回流下搅拌 24 h。浓缩反应混合物，将残余物溶于 EtOAc 和水。分离出有机层，水层用 EtOAc 萃取(两次)。合并的有机层用硫酸镁干燥，过滤，浓缩，然后用快速色谱法提纯(硅胶，含 30%EtOAc 的己烷)获得无色油状物顺式-(4-叔丁氧基羰基氨基-环己基)-氨基甲酸苄基酯(54.1 g, 76%)。

ESI MS  $m/e$  349  $M+H^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.34-7.28 (m, 5 H), 7.12 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1 H), 6.62 (brs, 1 H), 4.98 (s, 2H),  
15    3.39-3.37 (m, 2 H), 1.60-1.45 (m, 8 H), 1.37 (s, 9 H)。

步骤 B: 合成顺式-(4-氨基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯

按照实施例 2340 步骤 C 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  215  $M+H^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  6.60 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1 H), 3.30-3.28 (m, 1 H), 2.74 (s, 1 H), 1.59-1.51 (m, 2 H),  
20    1.45-1.37 (m, 15 H)。

步骤 C: 合成顺式-[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基]-氨基甲酸叔丁酯

用 Smith Microwave Synthesizer 将顺式-(4-氨基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯(0.5 g, 2.3 mmol)、实施例 1 步骤 B 获得的(2-氯-喹唑啉-4-基)-二甲基-胺(0.53, 2.6 mmol)、二异丙基乙胺(1.22 mL, 7.0 mmol)和 2-丙醇(1.0 mL)溶液在 170℃加热 1 h。将此反应过程再重复 39 次, 合并所得反应混合物。浓缩混合物, 残余物通过柱色谱法提纯(硅胶, 含 2%至 4% 2 M  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  的二氯甲烷)获得无色油状物顺式-[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基]-氨基甲酸叔丁酯(22.1 g, 0.057 mol, 61%)。

ESI MS  $m/e$  386  $\text{M}+\text{H}^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.85 (d,  $J=8.0$  Hz, 1 H), 7.47 (t,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 7.27(d,  $J=8.0$  Hz, 1 H), 7.00 (t,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 6.60 (brs, 1 H), 6.18 (brs, 1 H), 3.89-3.88(m, 1 H), 3.39 (brs, 1 H), 3.19 (s, 6 H), 1.77-1.71(m, 2 H), 1.68-1.52(m, 6 H), 1.38 (s, 9 H)。

步骤 D: 合成顺式- $\text{N}^2$ -(4-氨基-环己基)- $\text{N}^4$ ,  $\text{N}^4$ -二甲基-喹唑啉-2, 4-二胺按照实施例 2338 步骤 C 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  286  $\text{M}+\text{H}^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.84 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 7.45 (t,  $J=6.8$  Hz, 1 H), 7.26 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 6.99 (t,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 6.20 (brs, 1 H), 3.90-3.89(m, 1 H), 3.18 (s, 6 H), 2.79 (s, 1 H), 1.74-1.71(m, 2 H), 1.57-1.41(m, 8 H)。

步骤 E: 合成顺式- $\text{N}^2$ -[4-(3, 5-二氯-苄基氨基)-环己基]- $\text{N}^4$ ,  $\text{N}^4$ -二甲基-喹唑啉-2, 4-二胺二(三氟-乙酸)

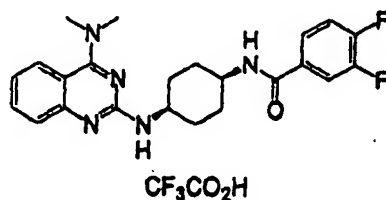
顺式- $\text{N}^2$ -(4-氨基-环己基)- $\text{N}^4$ ,  $\text{N}^4$ -二甲基-喹唑啉-2, 4-二胺(31.4 mg, 0.11 mmol)的 MeOH (0.5 mL)溶液中加入 3, 5-二氯苯甲醛(17.5 mg, 0.10 mmol)。在室温下搅拌混合物 0.5 h, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(85 mg, 0.40mmol)。将混合物搅拌过夜, 反应物用含 50% DMSO 的水(1.0 mL)猝灭。将混合物用制备型 HPLC 提纯。合并纯净部分并冷冻干燥获得白色固体顺式- $\text{N}^2$ -[4-(3, 5-二氯-苄基氨基)-环己基]-



$N^4, N^4$ -二甲基-喹唑啉-2,4-二胺二(三氟-乙酸)(23 mg, 0.041 mmol, 37%).

ESI MS  $m/e$  444  $M+H^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.55 (s, 1 H), 8.90(bris, 3 H), 8.17 (d,  $J=8.0$  Hz, 1 H), 7.79 (t, 7.6 Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.61 (s, 2 H), 7.41 (d,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 7.36 (t,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 4.23 (s, 2 H), 4.07 (s, 1 H), 3.48 (s, 6 H), 2.00-1.92 (m, 4 H), 1.82-1.74 (m, 4 H).

#### 实施例 2342



10

顺式-N-[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基]-3,4-二氟-苯甲酰胺三氟-乙酸

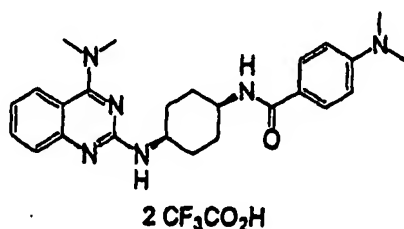
步骤 A: 合成顺式-N-[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基]-3,4-二氟-苯甲酰胺三氟-乙酸

15 按照实施例 2333 步骤 A 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  426  $M+H^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.46 (bris, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.15 (d,  $J=8.0$  Hz, 1 H), 7.97 (bris, 1 H), 7.94-7.89 (m, 1 H), 7.77-7.73 (m, 2 H), 7.56-7.49 (m, 1 H), 7.41 (bris, 1 H), 7.36 (t,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 4.07 (m, 1 H), 3.87 (m, 1 H), 3.47 (bris, 6 H), 1.89 (m, 2 H), 1.74 (m, 6 H).

20

#### 实施例 2343



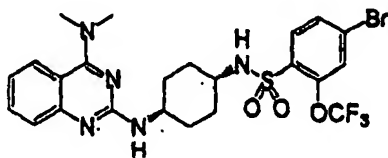
顺式-4-二甲基氨基-N-[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基]-苯甲酰胺二(三氟-乙酸)

5 步骤 A: 合成顺式-4-二甲基氨基-N-[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基]-苯甲酰胺二(三氟-乙酸)

4-二甲基氨基苯甲酸(16.5 mg, 0.10 mmol)的 DMF(0.5 mL)溶液中加入 HATU (45.6 mg, 0.12 mmol)、二异丙基乙胺(34.8  $\mu$ L, 0.20 mmol)和实施例 2341 步骤 D 获得的顺式-N<sup>2</sup>-(4-氨基-环己基)-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基-喹唑啉-2,4-二胺(28.5 mg, 0.10 mmol), 在室温下搅拌过夜。所得混合物用 DMSO(0.5 mL)稀释, 用制备型 HPLC 提纯。合并纯净部分并冷冻干燥获得白色固体顺式-4-二甲基氨基-N-[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基]-苯甲酰胺二(三氟-乙酸)(34.1 mg, 0.052mmol, 52%)。

15 ESI MS m/e 433 M+H<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.73 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.78-7.70 (m, 4 H), 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.35 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.67 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 4.05 (m, 1 H), 3.86 (m, 1 H), 3.47 (s, 6 H), 2.95 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H), 1.91 (m, 2 H), 1.75-1.72 (m, 6 H)。

20 实施例 2344



# 反式-4-溴-N-[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基]-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺

## 步骤 A: 合成反式-(4-氨基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯

在 30 min 内向反式-1,4-二氨基-环己烷(10 g, 0.088 mol)的 1,4-二噁烷(400 mL)溶液中加入(Boc)<sub>2</sub>O(4.78 g, 0.022 mol)的 1,4-二噁烷(100 mL)溶液。在室温下搅拌混合物过夜, 然后真空除去二噁烷。将所得沉淀溶于 H<sub>2</sub>O(500 mL), 静置 1 h。在此期间, 析出白色结晶沉淀二-Boc-保护的二氨基-环己烷。将其从溶剂水中滤出。水层用 EtOAc 萃取(三次)。合并有机层, 用水洗涤。有机层用硫酸镁干燥, 然后浓缩获得反式-(4-氨基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯(4 g, 0.019 mol, 85%)。

ESI MS m/e 215 M+H<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6.63 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 3.11-3.09 (m, 1 H), 2.44-2.37(m, 1 H), 1.70-1.67(m, 4 H), 1.41-1.31 (m, 11 H), 1.20-0.95(m, 4 H)。

## 步骤 B: 合成反式-[4-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯磺酰基氨基)-环己基]-氨基甲酸叔丁酯

反式-(4-氨基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯(1 g, 0.0047 mol)的二氯甲烷溶液中加入二异丙基乙胺(1.63 mL, 0.0093 mol)和 4-溴-2-三氟甲氧基-苯磺酰氯(1.03 mL, 0.0051 mol)。在室温下搅拌反应混合物 1 h, 然后用水洗涤。水层用二氯甲烷萃取(两次), 合并有机层, 用硫酸镁干燥, 然后浓缩。将所得沉淀用二氯甲烷和己烷重结晶获得反式-[4-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯磺酰基氨基)-环己基]-氨基甲酸叔丁酯(2.39 g, 0.0046 mol, 99%)。

ESI MS m/e 517 M+H<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.99(d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.79-7.77(m, 1 H), 6.67 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 3.14-2.94(m, 2 H), 1.70-1.60(m, 4 H), 1.34 (s, 9 H), 1.30-1.18(m, 2 H), 1.14-1.03(m, 2 H)。

## 步骤 C: 合成反式-N-(4-氨基-环己基)-4-溴-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺

按照实施例 2338 步骤 C 的方法获得标题化合物。

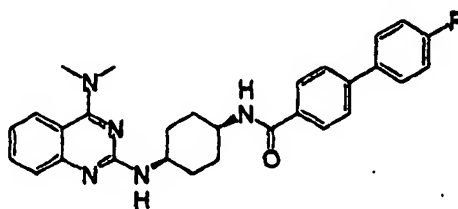
ESI MS  $m/e$  417/419  $M+H^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.85 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 7.79-7.76(m, 3 H), 3.32 (brs, 2H), 3.03-2.95(m, 1 H), 2.41-2.36 (m, 1 H), 1.67-1.57(m, 4 H), 1.28-1.18(m, 2 H),  
5 0.99-0.89(m, 2 H)。

步骤 D: 合成反式-4-溴-N-[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基]-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺

反式-N-(4-氨基-环己基)-4-溴-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺(100 mg,  
10 0.24 mmol)的 2-丙醇(0.5 mL)溶液中加入实施例 1 步骤 B 获得的(2-氯-喹唑啉-4-基)-二甲基-胺(54.7 mg, 0.26mmol)。用 Smith Microwave Synthesizer 将混合物在 170℃加热 15 min。浓缩混合物, 残余物用色谱法提纯(含 2%-4% 2M  $NH_3/MeOH$  的二氯甲烷)获得白色固体反式-4-溴-N-[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基]-2-三氟甲氧基-苯磺  
15 酰胺(42 mg, 0.71 mmol, 30%)。

ESI MS  $m/e$  588/590  $M+H^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.02 (d,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 7.88 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 7.82-7.77 (m, 3 H), 7.45-7.41(m, 1 H), 7.25-7.41(m, 1 H), 6.99(t,  $J=7.2$  Hz, 1 H), 6.37 (brs, 1 H), 3.68-3.67(m, 1 H), 3.16 (s, 6 H), 3.09-3.02(m, 1 H),  
20 1.89-1.86(m, 2 H), 1.69-1.67(m, 2 H), 1.40-1.17 (m, 4 H)。

实施例 2345



反式-N-[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基]-4'-氟-联苯基-4-甲酰胺  
25

**步骤 A: 合成 4'-氟-联苯基-4-甲酸**

在氩气氛下, 向 4-溴苯甲酸(5 g, 0.025 mol)的 THF(150 mL)溶液中加入四(三苯基膦)钯(0) (862 mg, 0.75 mmol)、2 M 碳酸钠水溶液(30 mL)和 4-氟苯基硼酸(3.48 g, 0.025 mol)的最少量乙醇(~10 mL)溶液。将所得反应混合物在氩气氛回流下搅拌过夜。冷却反应混合物至室温, 加入 1 M HCl 水溶液酸化。水层用 Et<sub>2</sub>O 萃取(三次)。合并有机层, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后浓缩。将所得沉淀用 Et<sub>2</sub>O 和己烷结晶获得白色固体 4'-氟-联苯基-4-甲酸(4.4 g, 0.020 mol, 82%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.96 (s, 1 H), 8.00-7.98(m, 2 H), 7.78-7.75(m, 4 H), 7.34-7.31 (m, 2 H)。

**步骤 B: 合成反式-[4-(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-环己基]-氨基甲酸叔丁酯**

按照实施例 2344 步骤 D 的方法获得标题化合物。

ESI MS m/e 386 M+H<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.83 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.46 (t, J=6.8 Hz, 1 H), 7.27-7.25 (m, 1 H), 6.99 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 6.71 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.38 (brs, 1 H), 3.72(m, 1 H), 3.17 (s, 6 H), 1.92-1.90(m, 2 H), 1.79-1.76(m, 2 H), 1.37 (s, 9 H), 1.34-1.23(m, 4 H)。

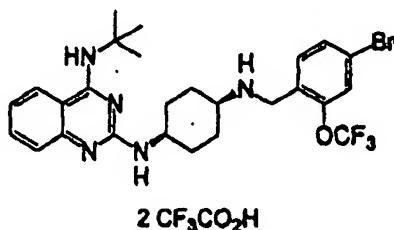
**步骤 C: 合成反式-N-[4-(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-环己基]-4'-氟-联苯基-4-甲酰胺**

反式-[4-(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-环己基]-氨基甲酸叔丁酯(0.76 g, 0.20 mmol)的二氯甲烷(20 mL)溶液中加入 TFA (304 μL, 0.39 mmol)。在室温下搅拌溶液 4 h。浓缩所得混合物, 将残余物溶于二氯甲烷。有机层用 NaOH 稀水溶液和碳酸氢钠水溶液洗涤。水层用二氯甲烷萃取(两次), 合并有机层, 用硫酸镁干燥, 然后浓缩。残余物(0.1 g)和 4-氟-联苯基-4-甲酸(76 mg, 0.35 mmol)的二氯甲烷溶液中加入 HOAt (62 mg, 0.46 mmol)、WSC·HCl (87 mg, 0.46 mmol)

和二异丙基乙胺(31  $\mu\text{L}$ , 0.18 mmol)。将混合物在室温搅拌 1 h, 反应物用水猝灭。水层用二氯甲烷萃取(两次)。合并有机层, 用硫酸镁干燥, 浓缩, 残余物通过柱色谱法提纯(硅胶, 含 2%-4% 2 M  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  的二氯甲烷)获得白色固体反式-N-[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基]-4'-氟-联苯基-4-甲酰胺(35 mg, 0.072, 21%)。

ESI MS  $m/e$  484  $\text{M}+\text{H}^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.30 (brs, 1 H), 8.12 (brs, 2 H), 7.92(d,  $J=8.4$  Hz, 2 H), 7.77-7.72(m, 5 H), 7.44 (brs, 1 H), 7.34-7.28(m, 3 H), 3.82 (brs, 2 H), 3.47 (brs, 6 H), 2.04(m, 2 H), 1.94(m, 2 H), 1.54-1.48(m, 4 H)。

#### 实施例 2346



顺式-N<sup>2</sup>-[4-(4-溴-2-三氟甲氧基-苄基氨基)-环己基]-N<sup>4</sup>-叔丁基-喹唑啉-2,4-二胺二(三氟-乙酸)

#### 步骤 A: 合成叔丁基-(2-氯-喹唑啉-4-基)-胺

实施例 1 步骤 B 获得的 2,4-二氯-喹唑啉(4 g, 20 mmol)的 THF (50 mL)溶液中加入叔丁基胺(2.15 mL, 20.5 mmol)和二异丙基乙胺(3.5 mL, 21mmol)。在室温下搅拌混合物 2 h。浓缩混合物, 将残余物溶于 EtOAc。有机层用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 然后过滤。浓缩混合物获得白色固体叔丁基-(2-氯-喹唑啉-4-基)-胺(3 g, 64%)。

ESI MS  $m/e$  236  $\text{M}+\text{H}^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.40(d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 7.75-7.36 (m, 2 H), 7.58 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 7.48 (t,  $J=7.2$  Hz, 1 H), 1.52 (s, 9 H)。

#### 步骤 B: 合成顺式-N<sup>2</sup>-(4-氨基-环己基)-N<sup>4</sup>-叔丁基-喹唑啉-2,4-二胺

顺式-(4-氨基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯(122 mg, 0.57 mmol)的 2-丙醇(2 mL)悬浮液中加入叔丁基-(2-氯-喹唑啉-4-基)-胺(100 mg, 0.42 mmol)和二异丙基乙胺(180  $\mu$ L, 1 mmol), 用 Smith Microwave Synthesizer 将混合物在 170 $^{\circ}$ C 加热 1 h。浓缩所得溶液, 然后通过柱色谱法提纯(硅胶, 含 3% MeOH 的二氯甲烷)获得黄色固体[4-(4-叔丁基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基]-氨基甲酸叔丁酯(112 mg, 65%)。顺式-[4-(4-叔丁基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-环己基]-氨基甲酸叔丁酯(95 mg, 0.23 mmol)的二氯甲烷(3 mL)悬浮液中滴加三氟乙酸(2 mL)。在室温下搅拌反应混合物 2 h。浓缩溶液, 用饱和碳酸氢钠水溶液和 1 M 氢氧化钠水溶液碱化(pH = 9), 水层用二氯甲烷萃取(三次)。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 然后浓缩。过滤收集固体获得黄色固体顺式-N<sup>2</sup>-(4-氨基-环己基)-N<sup>4</sup>-叔丁基-喹唑啉-2,4-二胺(44.6 mg, 53%)。

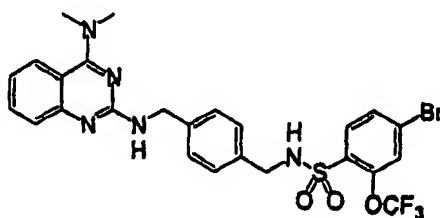
ESI MS m/e 314 M+H<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.48 (t, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.38 (m, 2 H), 7.04 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 5.42 (brs, 1 H), 4.15(m, 1 H), 2.85 (m, 1 H), 1.2-1.9(m, 17H)。

步骤 C: 合成顺式-N<sup>2</sup>-[4-(4-溴-2-三氟甲氧基-苄基氨基)-环己基]-N<sup>4</sup>-叔丁基-喹唑啉-2,4-二胺二(三氟-乙酸)

按照实施例 2341 步骤 C 的方法获得标题化合物。

ESI MS m/e 566 M+H<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.36 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.67-7.64(m, 2 H), 7.53-7.48(m, 3 H), 7.43 (s, 1 H), 7.33(m, 1 H), 6.17 (s, 1 H), 4.45 (m, 1 H), 4.28 (s, 2 H), 3.35 (m, 1 H), 2.14-1.6(m, 17 H)。

实施例 2347



4-溴-N-{4-[(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-甲基]-苄基}-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺

步骤 A: 合成 {4-[(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-甲基]-苄基}-氨基甲酸叔丁酯

按照实施例 2330 步骤 D 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  377  $M+H^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.38 (brs, 1 H), 8.08 (brs, 1 H), 7.70 (brs, 1 H), 7.47 (brs, 1 H), 7.36 (t,  $J=6.2$  Hz, 1 H), 7.30 (d,  $J=8.0$  Hz, 3 H), 7.16 (d,  $J=7.6$  Hz, 2 H), 4.60 (d,  $J=6.4$  Hz, 2 H), 4.07 (d,  $J=6.0$  Hz, 2 H), 3.39 (s, 6 H), 1.37 (s, 9 H).

步骤 B: 合成  $N^2$ -(4-氨基甲基-苄基)- $N^4,N^4$ -二甲基-噻唑啉-2,4-二胺盐酸盐

{4-[(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-甲基]-苄基}-氨基甲酸叔丁酯 (3.90 g, 9.57 mmol) 的 MeOH 冷溶液中加入含 1 M HCl 的  $Et_2O$  (67.0 ml, 67.0 mmol), 将溶液搅拌过夜。浓缩所得混合物获得白色结晶固体  $N^2$ -(4-氨基甲基-苄基)- $N^4,N^4$ -二甲基-噻唑啉-2,4-二胺盐酸盐 (3.48 g, 95.6%)。

ESI MS  $m/e$  308.2  $M+H^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.16 (d,  $J=7.2$  Hz, 1 H), 7.75 (brs, 1 H), 7.48 (m, 5 H), 7.39 (brs, 1 H), 4.76 (s, 2 H), 4.12 (s, 2 H), 3.51 (m, 6 H)。

步骤 C: 合成 4-溴-N-{4-[(4-二甲基氨基-噻唑啉-2-基氨基)-甲基]-苄基}

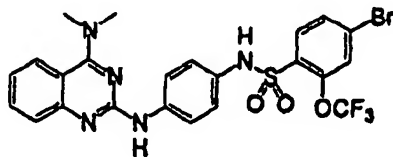


## 基)-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺

将  $N^2$ -(4-氨基甲基-苄基)- $N^4,N^4$ -二甲基-喹唑啉-2,4-二胺盐酸盐 (50.0 mg, 0.131 mmol)、4-溴-2-三氟甲氧基-苯磺酰氯(53.3 mg, 0.157 mmol)和二异丙基乙胺(91  $\mu$ l, 0.524 mmol)的 2-丙醇(1.5 mL)溶液在室温下搅拌 2 h。浓缩所得混合物, 残余物通过柱色谱法提纯(硅胶, 含 10% MeOH 的二氯甲烷)获得白色结晶化合物 4-溴-N-{4-[(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-甲基]-苄基}-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺(40 mg, 50%)。

ESI MS  $m/e$  612  $M+H^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.51 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1 H), 8.06 (brs, 1 H), 7.76-7.67(m, 4 H), 7.54-7.41(m, 2 H), 7.24 (d,  $J = 7.6$  Hz, 3 H), 7.14 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H), 4.56 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 4.08 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2 H), 3.36 (s, 6 H)。

## 实施例 2348



## 4-溴-N-[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-苄基]-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺

## 步骤 A: 合成(4-氨基-苄基)-氨基甲酸叔丁酯

按照实施例 2344 步骤 A 的方法获得标题化合物。

ESI MS  $m/e$  209  $M+H^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.75 (s, 1 H), 7.03 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2 H), 6.43 (dt,  $J = 9.5, 2.7$  Hz, 2 H), 4.71 (s, 2 H), 1.43 (s, 9 H)。

步骤 B: 合成  $N^2$ -(4-氨基-苄基)- $N^4,N^4$ -二甲基-喹唑啉-2,4-二胺盐酸盐

用 Smith Synthesizer 将实施例 1 步骤 B 获得的(2-氯-喹唑啉-4-基)-二甲基-胺(0.5 g, 2.6 mmol)和(4-氨基-苄基)-氨基甲酸叔丁酯(0.5 g, 2.6

mmol)的二氯甲烷(2 mL)混合物在 130℃加热 20 min。浓缩混合物获得浅黄色固体[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-苯基]-氨基甲酸叔丁酯(0.86 g, 87%)。重复以上反应 6 次, 全部产物有 8.5 g。以上产物(8.5 g, 22.4 mmol)的 MeOH(250 mL)溶液中滴加含 4 M HCl 的二噁烷溶液(8.4 ml, 33.6 mmol), 在室温下搅拌混合物过夜。浓缩混合物获得浅粉红色固体 N<sup>2</sup>-(4-氨基-苯基)-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基-喹唑啉-2,4-二胺盐酸盐(6.2 g, 87.5%)。

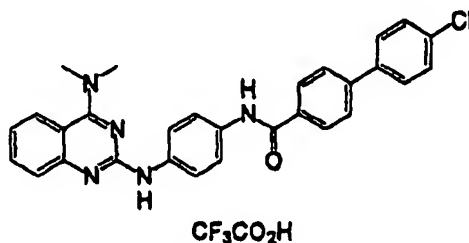
ESI MS m/e 280 M+H<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.54 (td, J = 7.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.46 (dt, J = 9.5, 2.7 Hz, 2 H), 7.27-7.16 (m, 4 H), 3.35 (b, 3 H), 3.12 (b, 3 H)。

步骤 C: 合成 4-溴-N-[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-苯基]-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺

按照实施例 2347 步骤 C 的方法获得标题化合物。

ESI MS m/e 584 M+H<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.27 (brs, 1 H), 9.14 (brs, 1 H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.80-7.71 (m, 5 H), 7.60-7.56 (m, 1 H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.15 (t, J = 7.4 Hz, 1 H), 6.95 (d, J = 16.8 Hz, 2 H), 9.29 (s, 6 H)。

## 20 实施例 2349



N-[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-苯基]-4'-氯-联苯基-4-甲酰胺三氟-乙酸

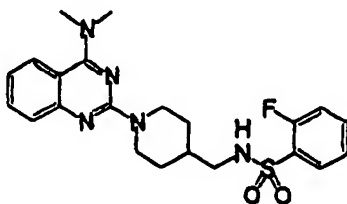
合成 N-[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-苯基]-4'-氯-联苯基-4-甲

### 酰胺三氟-乙酸

将实施例 2348 步骤 B 获得的 N<sup>2</sup>-(4-氨基-苯基)-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基-喹唑啉-2,4-二胺盐酸盐(81.6 mg, 0.258 mmol)、4'-氯-联苯基-4-甲酸(50.0 mg, 0.215 mmol)、HATU(106 mg, 0.280 mmol)和二异丙基乙胺(150 μL, 0.860 mmol)的二氯甲烷(2 mL)溶液在室温下搅拌过夜, 浓缩混合物。残余物通过 HPLC 提纯获得白色固体 N-[4-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基氨基)-苯基]-4'-氯-联苯基-4-甲酰胺三氟-乙酸(10 mg, 9%)。

ESI MS m/e 494 M+H<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.33 (s, 1 H), 8.17 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.80 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.85-7.75 (m, 7 H), 7.63-7.53 (m, 6 H), 7.36 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 3.46 (s, 6 H)。

### 实施例 2350



N-[1-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基)-哌啶-4-基甲基]-2-氟-苯磺酰胺

步骤 A: 合成 N-[1-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基)-哌啶-4-基甲基]-2-氟-苯磺酰胺

4-氨基甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(60 mg, 0.28 mmol)和二异丙基乙胺(49mL, 0.28 mmol)的二氯甲烷(2 mL)溶液中加入 2-氟苯磺酰氯(54 mg, 0.28 mmol), 在室温下搅拌混合物 18 h。所得混合物中加入三氟乙酸(0.70 mL), 在室温下搅拌 18 h。浓缩反应混合物, 用饱和碳酸氢钠水溶液中和。水层用 EtOAc 萃取, 浓缩有机层获得浅黄色固体 2-氟-N-哌啶-4-基甲基-苯磺酰胺。以上固体(0.076 g, 0.28 mmol)和二异丙基乙胺(0.072 mL, 0.42 mmol)的 2-丙醇(3 mL)溶液中加入实

5 施例 1 步骤 B 获得的(2-氯-喹唑啉-4-基)-二甲基-胺(0.044 g, 0.21 mmol), 将所得混合物在 100℃搅拌 18 h。浓缩混合物, 残余物通过柱色谱法提纯(硅胶, 含 5% MeOH 的二氯甲烷)获得浅黄色固体 N-[1-(4-二甲基氨基-喹唑啉-2-基)-哌啶-4-基甲基]-2-氯-苯磺酰胺(0.024 g, 26%)。

ESI MS m/e 444 M+H<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.98 (m, 1 H), 7.86 (m, 1 H), 7.77(m 1 H), 7.67 (m, 1 H), 7.47-7.29 (m, 4 H), 7.02 (m, 1 H), 4.69 (m, 2 H), 3.21 (s, 6 H), 2.76 (m, 4 H), 1.66 (m, 3 H), 1.00 (m, 2 H)。

10 按照实施例 2329 的方法并通过制备型 HPLC 提纯获得实施例 2351-2819 的化合物。

按照实施例 2331 的方法并通过制备型 HPLC 提纯获得实施例 2820-2842 的化合物。

15 按照实施例 2332 的方法获得实施例 2843-3003 的化合物。

按照实施例 2333 的方法获得实施例 3004-3090 的化合物。

按照实施例 2334 的方法获得实施例 3091-3161 的化合物。

按照实施例 2335 的方法并通过制备型 HPLC 提纯获得实施例 3162-3178 的化合物。

20 按照实施例 2336 的方法获得实施例 3179-3208 的化合物。

按照实施例 2337 的方法获得实施例 3209 的化合物。

按照实施例 2338 的方法获得实施例 3210-3225 的化合物。

按照实施例 2339 的方法获得实施例 3226-3228 的化合物。

按照实施例 2340 的方法获得实施例 3229-3231 的化合物。

25 按照实施例 2341 的方法获得实施例 3232-3393 的化合物。

按照实施例 2342 的方法获得实施例 3394-3472 的化合物。

按照实施例 2343 的方法获得实施例 3473-3527 的化合物。

按照实施例 2346 的方法获得实施例 3528-3535 的化合物。

按照实施例 2347 的方法并通过制备型 HPLC 提纯获得实施例 3536-3545 的化合物。

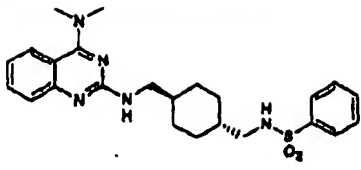
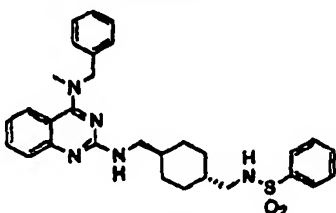
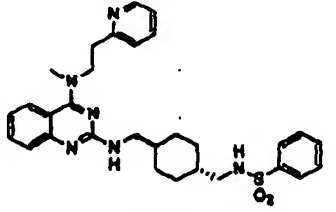
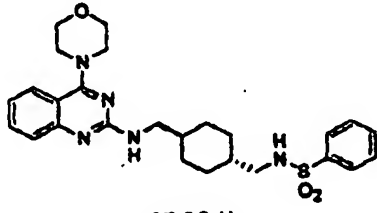
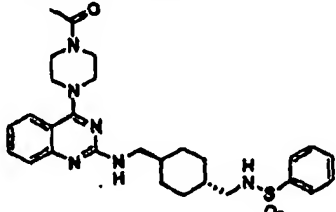
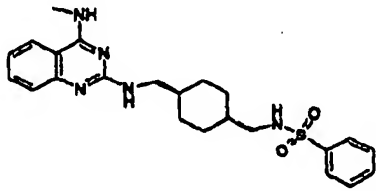
按照实施例 2348 的方法并通过制备型 HPLC 提纯获得实施例 3546-3548 的化合物。

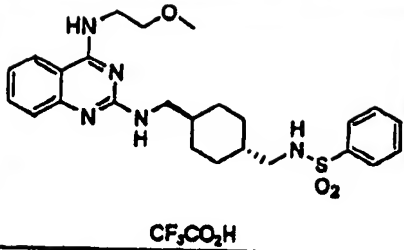
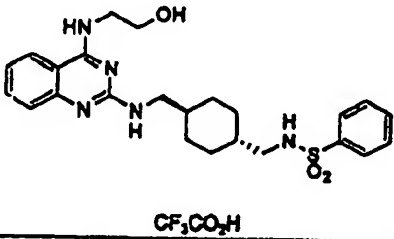
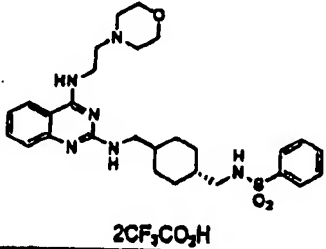
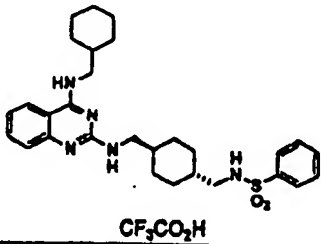
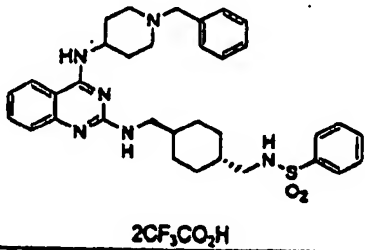
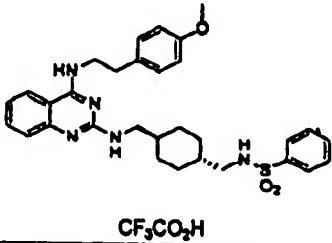
5       按照实施例 2349 的方法获得实施例 3549-3567 的化合物。

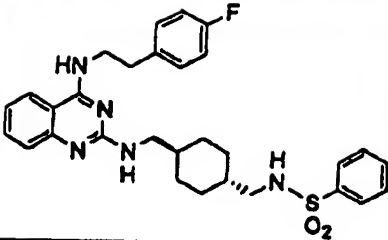
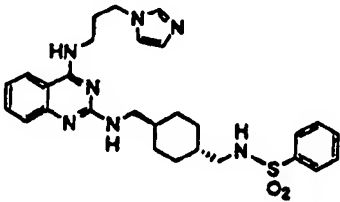
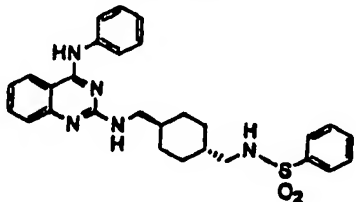
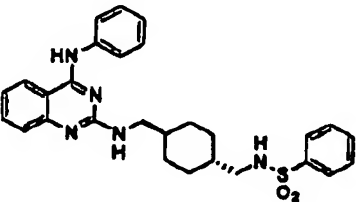
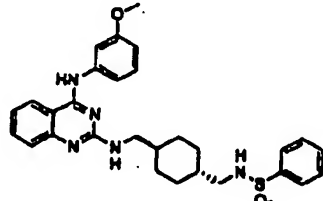
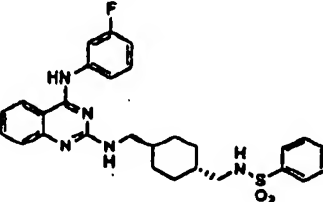
按照实施例 2350 的方法并通过制备型 HPLC 提纯获得实施例 3568-3579 的化合物。

10

15

2351	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1CCN(S(=O)(=O)c3ccccc3)CC)cc3ccccc13</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	454.0 (M+H)	3.60
2352	 <chem>CN(C)Cc1ccccc1c2nc3c(ncn3C2CCN(S(=O)(=O)c4ccccc4)CC)cc5ccccc25</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	530.2 (M+H)	4.02
2353	 <chem>CN(C)Cc1cccnc1C2CCN(S(=O)(=O)c3ccccc3)CC</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	545.4 (M+H)	3.05
2354	 <chem>C1CCN(C1)c2nc3c(ncn3C2CCN(S(=O)(=O)c4ccccc4)CC)cc5ccccc25</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	496.4 (M+H)	3.49
2355	 <chem>CC(=O)N1CCN(C1)c2nc3c(ncn3C2CCN(S(=O)(=O)c4ccccc4)CC)cc5ccccc25</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	537.4 (M+H)	3.24
2356	 <chem>Nc1nc2c(ncn2C1CCN(S(=O)(=O)c3ccccc3)CC)cc4ccccc14</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	440.0 (M+H)	3.47

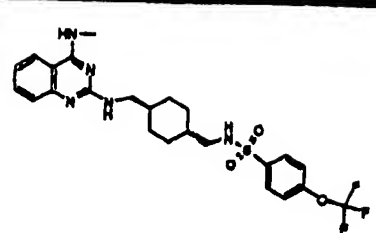
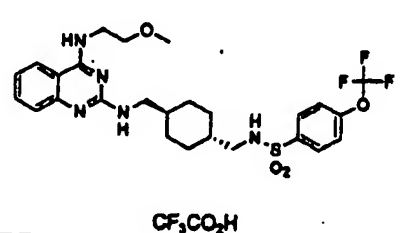
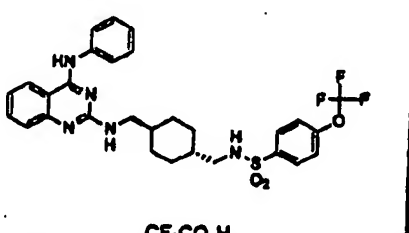
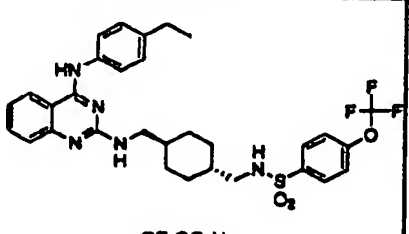
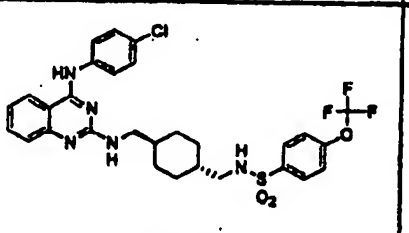
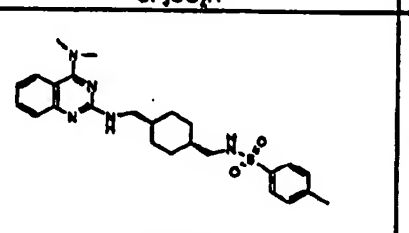
2357	 <chem>COCCNc1nc2c(ncn2C1CCNCC1S(=O)(=O)c3ccccc3)cc3ccccc13</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	484.4 (M+H)	3.49
2358	 <chem>OCCNc1nc2c(ncn2C1CCNCC1S(=O)(=O)c3ccccc3)cc3ccccc13</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	470.2 (M+H)	3.20
2359	 <chem>C1CCN(C1)CCNc2nc3c(ncn3C4CCNCC4S(=O)(=O)c5ccccc5)cc6ccccc26</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	539.4 (M+H)	3.12
2360	 <chem>C1CCN(C1)CCNc2nc3c(ncn3C4CCNCC4S(=O)(=O)c5ccccc5)cc6ccccc26</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	522.2 (M+H)	4.22
2361	 <chem>CN1CCN(C1)CCNc2nc3c(ncn3C4CCNCC4S(=O)(=O)c5ccccc5)cc6ccccc26</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	599.0 (M+H)	3.48
2362	 <chem>COc1ccc(cc1)CCNc2nc3c(ncn3C4CCNCC4S(=O)(=O)c5ccccc5)cc6ccccc26</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	560.2 (M+H)	3.99

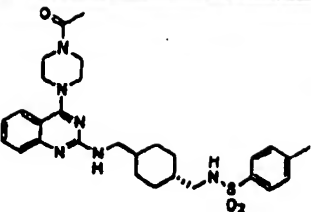
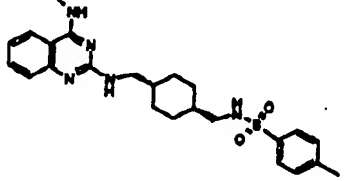
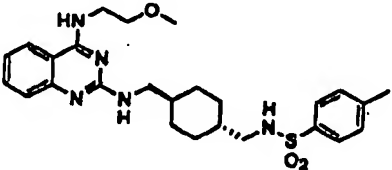
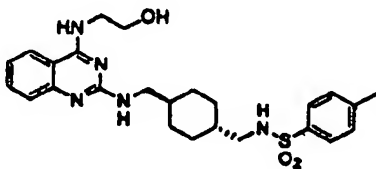
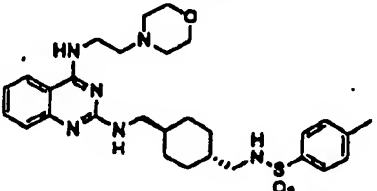
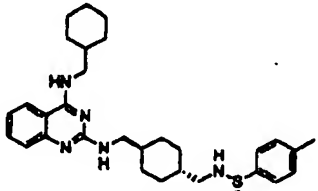
2363	 <chem>Fc1ccc(cc1)CNc2nc3ccccc3n2NCC4CCCCC4NS(=O)(=O)c5ccccc5</chem>	548.4 (M + H)	4.06
2364	 <chem>c1ccnnc1CNc2nc3ccccc3n2NCC4CCCCC4NS(=O)(=O)c5ccccc5</chem> 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	534.0 (M + H)	3.11
2365	 <chem>c1ccc(cc1)Nc2nc3ccccc3n2NCC4CCCCC4NS(=O)(=O)c5ccccc5</chem> CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	502.4 (M + H)	3.81
2366	 <chem>c1ccc(cc1)Nc2nc3ccccc3n2NCC4CCCCC4NS(=O)(=O)c5ccccc5</chem> CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	530.2 (M + H)	4.04
2367	 <chem>COc1ccc(cc1)Nc2nc3ccccc3n2NCC4CCCCC4NS(=O)(=O)c5ccccc5</chem> CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	532.4 (M + H)	3.85
2368	 <chem>Fc1cccc(c1)Nc2nc3ccccc3n2NCC4CCCCC4NS(=O)(=O)c5ccccc5</chem> CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	520.2 (M + H)	3.86

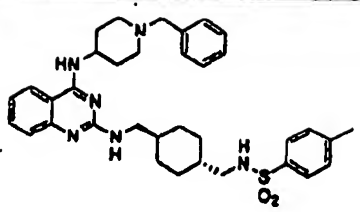
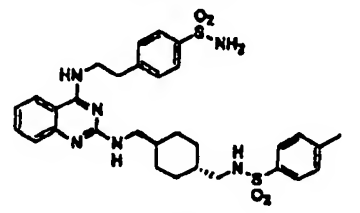
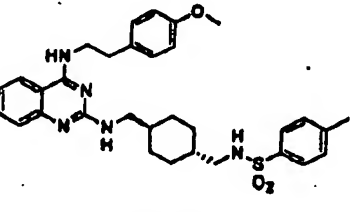
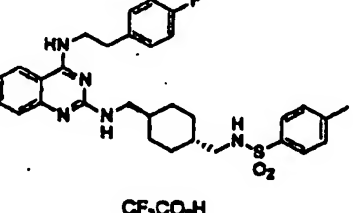
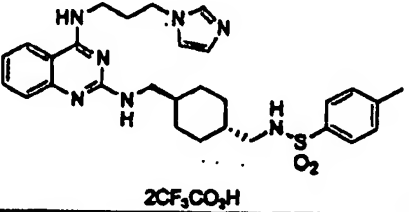
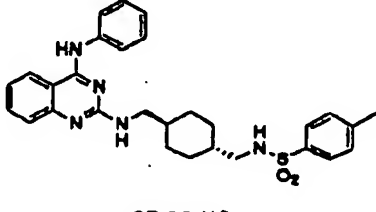


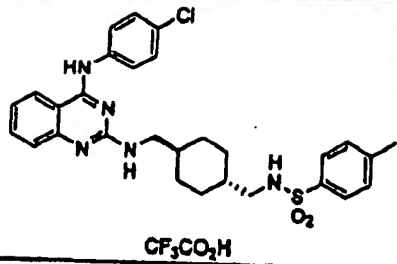
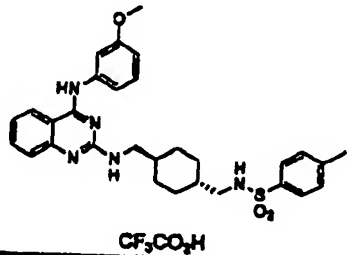
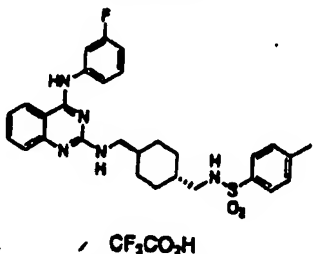
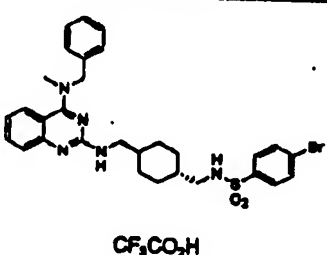
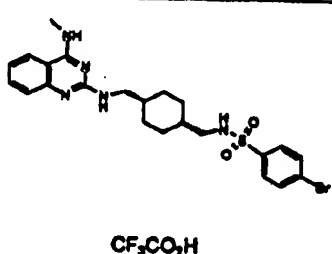
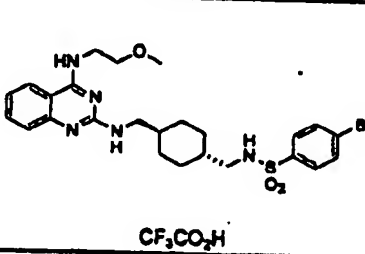
2369	 <chem>Clc1ccc(S(=O)(=O)NCC2CCCCC2CNc3nc4ccccc4n3)cc1</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	474.2 (M+H)	3.72
2370	 <chem>COCCNc1nc2ccccc2n1CNc3CCCCC3NS(=O)(=O)c4ccc(Cl)cc4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	518.2 (M+H)	3.71
2371	 <chem>Clc1ccc(S(=O)(=O)NCC2CCCCC2CNc3nc4ccccc4n3)cc1</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	573.2 (M+H)	3.15
2372	 <chem>Clc1ccc(S(=O)(=O)NCC2CCCCC2CNc3nc4ccccc4n3)cc1</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	556.2 (M+H)	4.38
2373	 <chem>Clc1ccc(S(=O)(=O)NCC2CCCCC2CNc3nc4ccccc4n3)cc1</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	633.4 (M+H)	3.48
2374	 <chem>COc1ccc(CCNc2nc3ccccc3n2)cc1</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	594.2 (M+H)	4.23

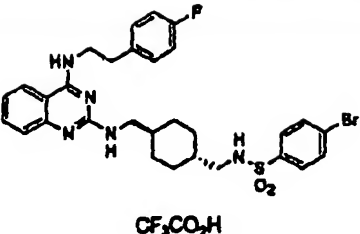
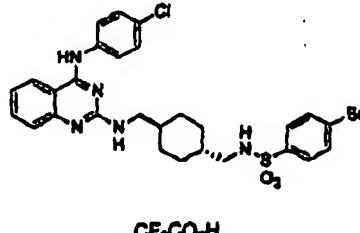
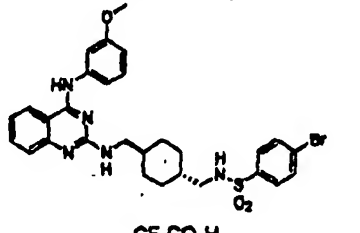
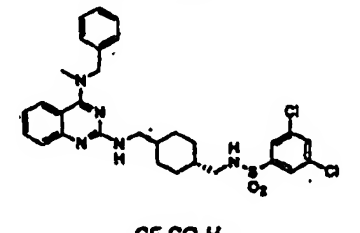
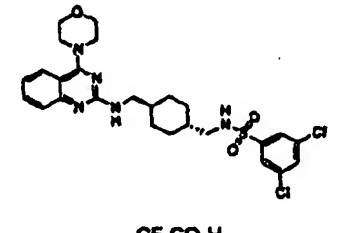
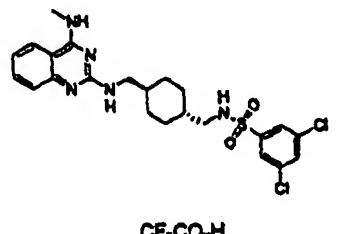
2375	 <chem>CF3CO2H</chem>	582.4 (M + H)	4.26
2376	 <chem>CF3CO2H</chem>	536.2 (M + H)	4.06
2377	 <chem>CF3CO2H</chem>	564.2 (M + H)	4.32
2378	 <chem>CF3CO2H</chem>	566.4 (M + H)	4.11
2379	 <chem>CF3CO2H</chem>	554.2 (M + H)	4.10
2380	 <chem>CF3CO2H</chem>	614.2 (M + H)	4.26

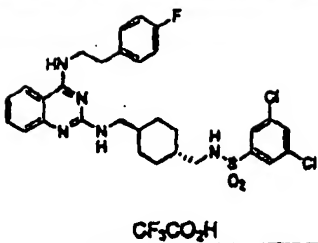
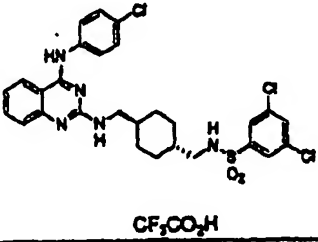
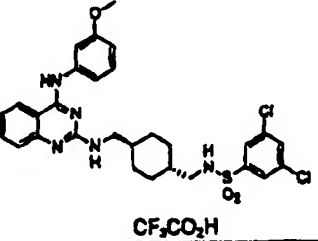
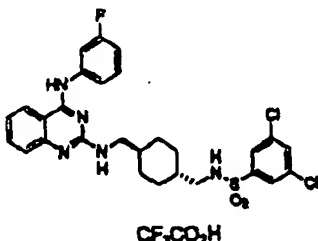
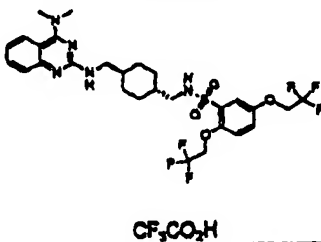
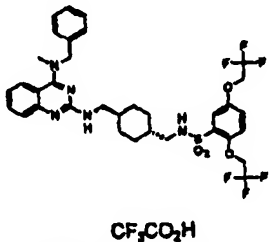
2381	 <chem>COc1nc2c(nc3ccccc3n2)nc4ccccc4n1CSC(=O)(=O)c5ccc(OC(F)(F)F)cc5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	524.4 (M + H)	3.87
2382	 <chem>COc1nc2c(nc3ccccc3n2)nc4ccccc4n1CSC(=O)(=O)c5ccc(OC(F)(F)F)cc5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	568.2 (M + H)	3.87
2383	 <chem>COc1nc2c(nc3ccccc3n2)nc4ccccc4n1CSC(=O)(=O)c5ccc(OC(F)(F)F)cc5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	586.2 (M + H)	4.18
2384	 <chem>COc1nc2c(nc3ccccc3n2)nc4ccccc4n1CSC(=O)(=O)c5ccc(OC(F)(F)F)cc5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	614.2 (M + H)	4.45
2385	 <chem>COc1nc2c(nc3ccccc3n2)nc4ccccc4n1CSC(=O)(=O)c5ccc(OC(F)(F)F)cc5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	620.4 (M + H)	4.32
2386	 <chem>COc1nc2c(nc3ccccc3n2)nc4ccccc4n1CSC(=O)(=O)c5ccc(OC(F)(F)F)cc5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	468.2 (M + H)	3.20

2387	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	551.6 (M+H)	2.82
2388	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	454.0 (M+H)	3.06
2389	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	498.6 (M+H)	3.10
2390	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	484.2 (M+H)	2.76
2391	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	553.6 (M+H)	2.40
2392	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	536.4 (M+H)	3.77

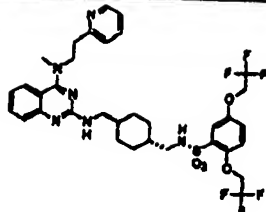
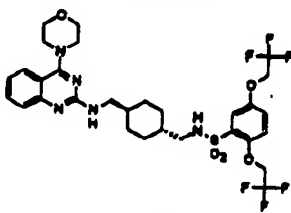
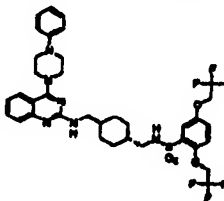
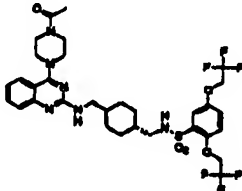
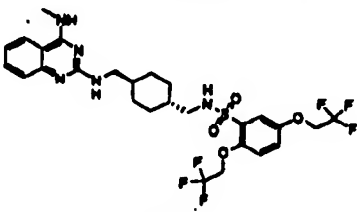
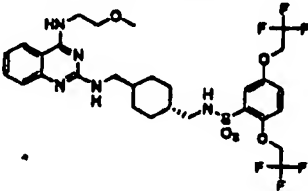
2393	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	613.4 (M+H)	2.74
2394	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	623.4 (M+H)	3.06
2395	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	574.4 (M+H)	3.51
2396	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	562.2 (M+H)	3.59
2397	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	548.6 (M+H)	2.48
2398	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	516.4 (M+H)	3.39

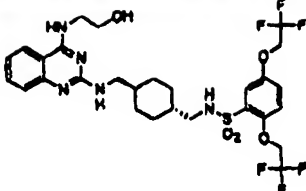
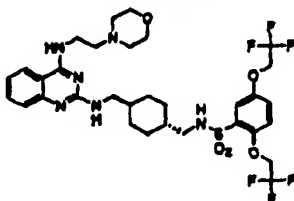
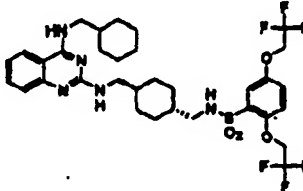
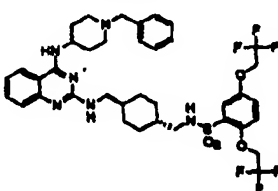
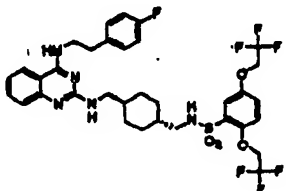
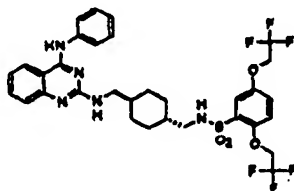
2399	 <chem>CC1=CC=C(S(=O)(=O)N1CC2=CC=CC=C2)C3=CC=CC=C3</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	550.4 (M+H)	3.56
2400	 <chem>COc1ccc(Nc2nc3ccccc3n2)cc1</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	546.2 (M+H)	3.38
2401	 <chem>Fc1ccc(Nc2nc3ccccc3n2)cc1</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	534.0 (M+H)	3.43
2402	 <chem>c1ccc(Nc2nc3ccccc3n2)cc1</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	608.2 (M+H)	3.75
2403	 <chem>O=S(=O)(c1ccc(Br)cc1)N1CC2=CC=CC=C2</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	518 (M+H)	3.22
2404	 <chem>COCCNc1nc2ccccc2n1</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	562.2 (M+H)	3.20

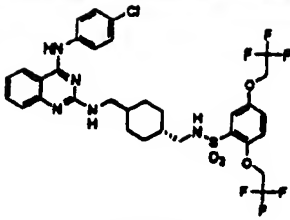
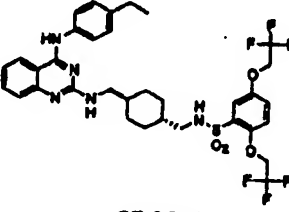
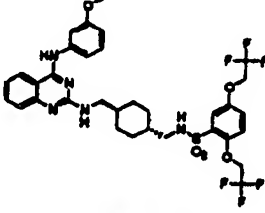
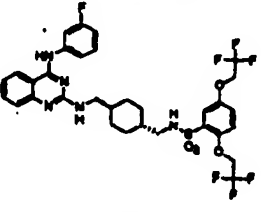
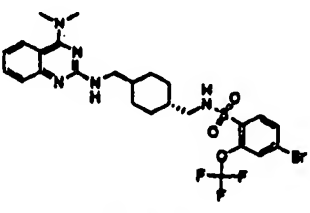
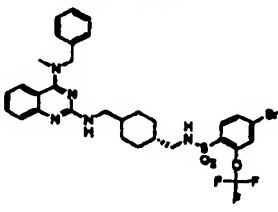
2405	 <chem>BrC1=CC=C(S(=O)(=O)N[C@H]2CCCC[C@H]2CN3C(=N4C(=NC5=CC=CC=C5N4C(=N3)C6=CC=C(C=C6)F)C6)C6)C1</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	626.0 (M+H)	3.76
2406	 <chem>BrC1=CC=C(S(=O)(=O)N[C@H]2CCCC[C@H]2CN3C(=N4C(=NC5=CC=CC=C5N4C(=N3)C6=CC=C(C=C6)Cl)C6)C6)C1</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	614.0 (M+H)	3.72
2407	 <chem>BrC1=CC=C(S(=O)(=O)N[C@H]2CCCC[C@H]2CN3C(=N4C(=NC5=CC=CC=C5N4C(=N3)C6=CC=C(C=C6)OC)C6)C6)C1</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	610.0 (M+H)	3.57
2408	 <chem>ClC1=CC(=C(C=C1)S(=O)(=O)N[C@H]2CCCC[C@H]2CN3C(=N4C(=NC5=CC=CC=C5N4C(=N3)C6=CC=CC=C6)C6)C6)C1</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	598.2 (M+H)	3.97
2409	 <chem>ClC1=CC(=C(C=C1)S(=O)(=O)N[C@H]2CCCC[C@H]2CN3C(=N4C(=NC5=CC=CC=C5N4C(=N3)C6=CC=C(C=C6)N7CCOCC7)C6)C6)C1</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	564.2 (M+H)	3.46
2410	 <chem>ClC1=CC(=C(C=C1)S(=O)(=O)N[C@H]2CCCC[C@H]2CN3C(=N4C(=NC5=CC=CC=C5N4C(=N3)C6=CC=CC=C6)C6)C6)C1</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	508.0 (M+H)	3.44

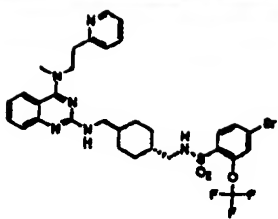
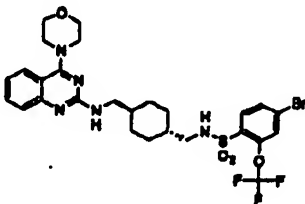
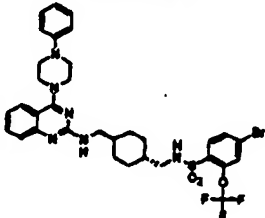
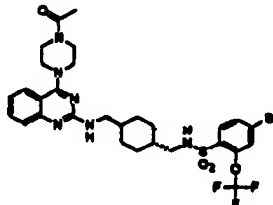
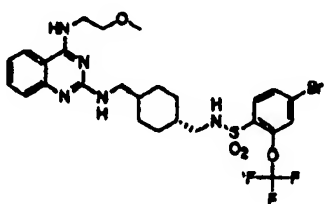
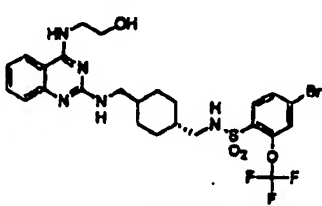
2411	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	616.2 (M + H)	3.94
2412	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	604.2 (M + H)	4.51
2413	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	600.2 (M + H)	4.32
2414	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	588.0 (M + H)	4.38
2415	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	650.2 (M + H)	4.20
2416	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	726.4 (M + H)	4.52

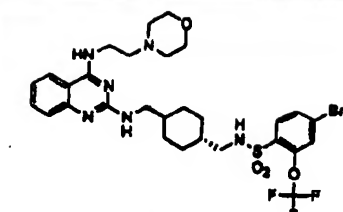
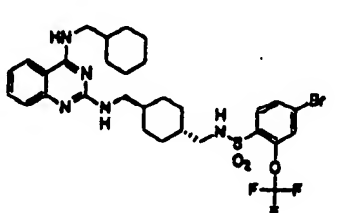
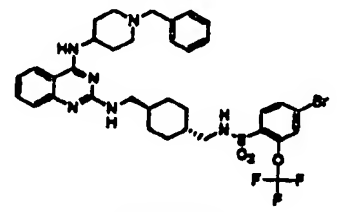
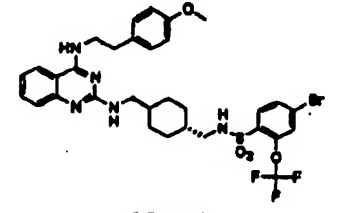
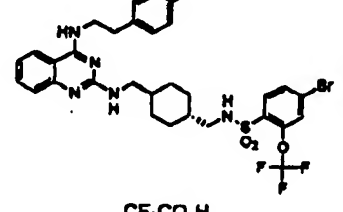
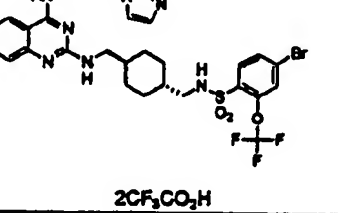


2417	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	741.6 (M+H)	3.59
2418	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	692.2 (M+H)	4.12
2419	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	767.6 (M+H)	4.59
2420	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	733.4 (M+H)	3.87
2421	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	636.2 (M+H)	4.08
2422	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	680.2 (M+H)	4.07

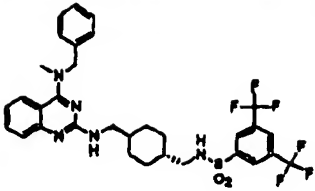
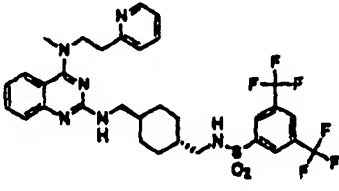
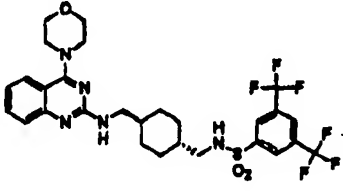
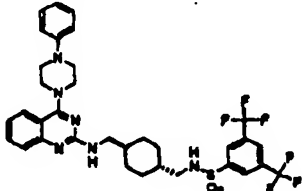
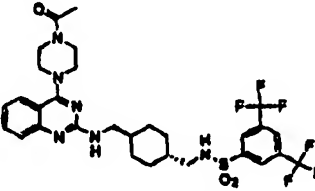
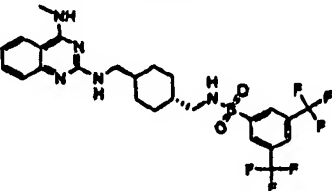
2423	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	666.0 (M + H)	3.86
2424	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	735.4 (M + H)	3.50
2425	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	718.4 (M + H)	4.64
2426	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	795.6 (M + H)	3.70
2427	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	744.2 (M + H)	4.43
2428	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	698.0 (M + H)	4.26

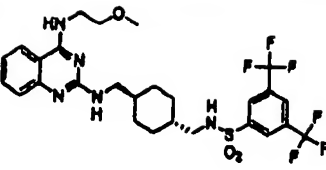
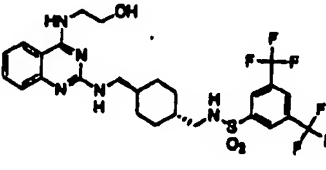
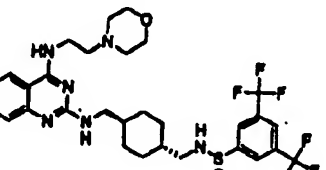
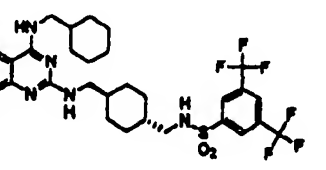
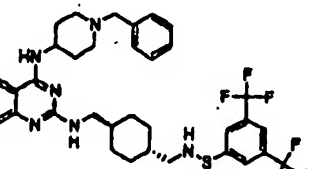
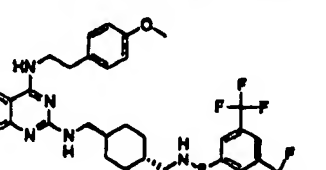
2429	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	732.4 (M + H)	4.37
2430	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	726.4 (M + H)	4.52
2431	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	728.4 (M + H)	4.36
2432	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	716.4 (M + H)	4.32
2433	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	616.0 (M + H)	4.22
2434	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	692.0 (M + H)	4.57

2435	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	707.2 (M+H)	3.64
2436	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	658.2 (M+H)	4.15
2437	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	733.2 (M+H)	4.68
2438	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	699.2 (M+H)	3.88
2439	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	646.4 (M+H)	4.08
2440	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	632.4 (M+H)	3.86

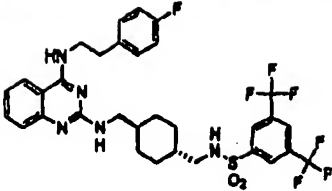
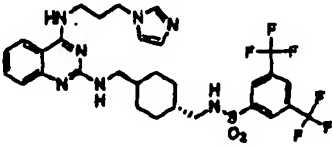
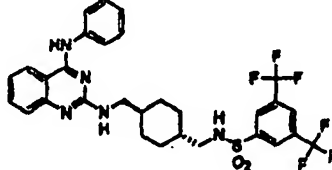
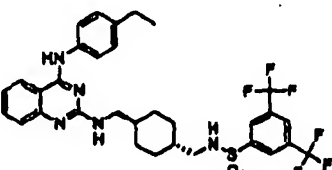
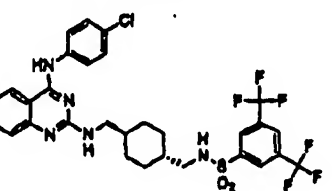
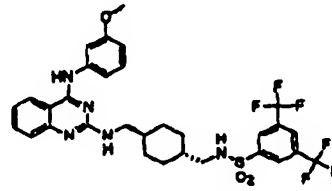
2441	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	701.4 (M+H)	3.51
2442	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	684.2 (M+H)	4.75
2443	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	761.2 (M+H)	3.74
2444	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	722.2 (M+H)	4.59
2445	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	710.2 (M+H)	4.60
2446	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	696.2 (M+H)	3.53

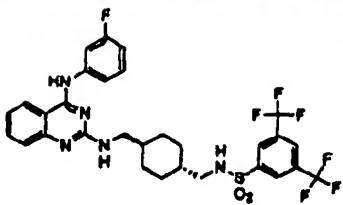
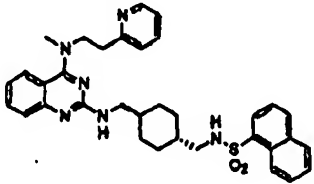
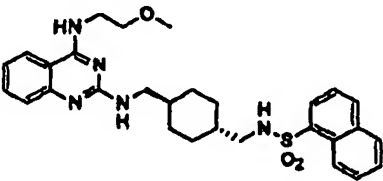
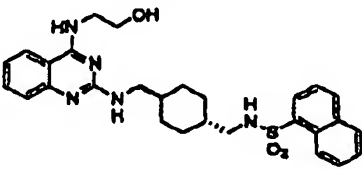
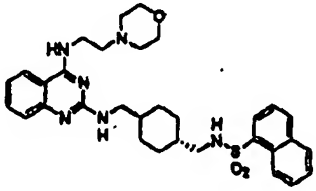
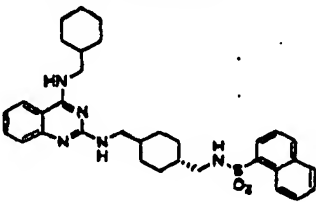
2447	 <chem>Brc1cc(OC(F)(F)F)ccc1Nc2cc3c(nc4ccccc4n3)nc5ccccc5n2</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	664.2 (M + H)	4.39
2448	 <chem>CCc1ccc(Nc2cc3c(nc4ccccc4n3)nc5ccccc5n2)cc1Nc6cc7c(nc8ccccc8n7)nc9ccccc9n6</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	692.0 (M + H)	4.65
2449	 <chem>Clc1ccc(Nc2cc3c(nc4ccccc4n3)nc5ccccc5n2)cc1Nc6cc7c(nc8ccccc8n7)nc9ccccc9n6</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	698.0 (M + H)	4.59
2450	 <chem>COc1ccc(Nc2cc3c(nc4ccccc4n3)nc5ccccc5n2)cc1Nc6cc7c(nc8ccccc8n7)nc9ccccc9n6</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	694.2 (M + H)	4.42
2451	 <chem>Fc1ccc(Nc2cc3c(nc4ccccc4n3)nc5ccccc5n2)cc1Nc6cc7c(nc8ccccc8n7)nc9ccccc9n6</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	682.2 (M + H)	4.42
2452	 <chem>CN(C)c1ccc(Nc2cc3c(nc4ccccc4n3)nc5ccccc5n2)cc1Nc6cc7c(nc8ccccc8n7)nc9ccccc9n6</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	590.2 (M + H)	4.28

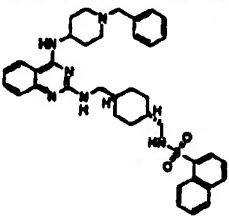
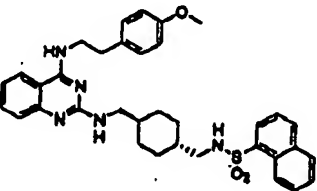
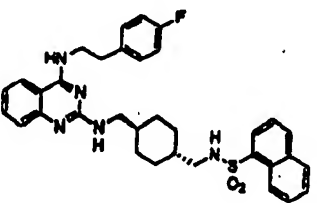
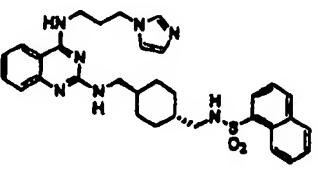
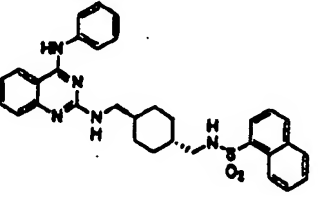
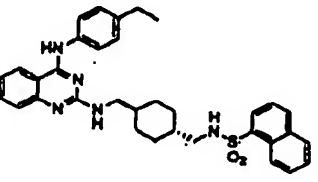
2453	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	666.2 (M+H)	4.61
2454	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	681.2 (M+H)	3.72
2455	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	632.4 (M+H)	4.21
2456	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	707.2 (M+H)	4.70
2457	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	673.2 (M+H)	3.94
2458	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	576.2 (M+H)	4.16

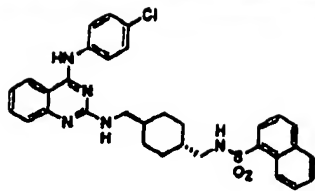
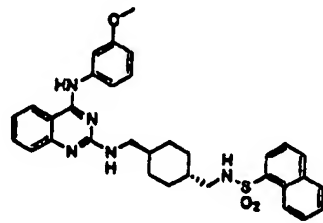
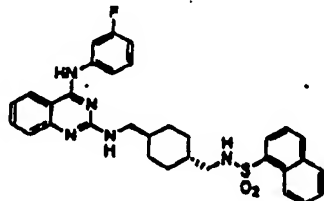
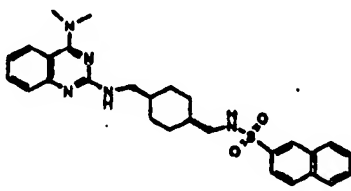
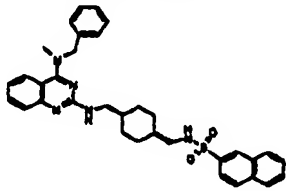
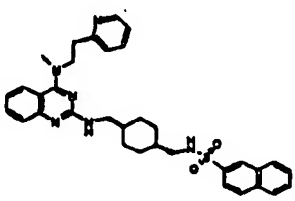
2459	 <chem>CCOCNc1nc2ccccc2n1CCN(CS(=O)(=O)c3cc(F)c(F)c(F)c3)C4CCCCC4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	620.4 (M+H)	4.19
2460	 <chem>CC(O)Nc1nc2ccccc2n1CCN(CS(=O)(=O)c3cc(F)c(F)c(F)c3)C4CCCCC4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	606.6 (M+H)	3.94
2461	 <chem>CCOCN(C)Cc1nc2ccccc2n1CCN(CS(=O)(=O)c3cc(F)c(F)c(F)c3)C4CCCCC4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	675.4 (M+H)	3.59
2462	 <chem>C1CCCCC1Nc2nc3ccccc3n2CCN(CS(=O)(=O)c4cc(F)c(F)c(F)c4)C5CCCCC5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	658.6 (M+H)	4.82
2463	 <chem>c1ccc(cc1)N2CCCC2Nc3nc4ccccc4n3CCN(CS(=O)(=O)c5cc(F)c(F)c(F)c5)C6CCCCC6</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	735.4 (M+H)	3.82
2464	 <chem>COc1ccc(cc1)Nc2nc3ccccc3n2CCN(CS(=O)(=O)c4cc(F)c(F)c(F)c4)C5CCCCC5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	696.0 (M+H)	4.56

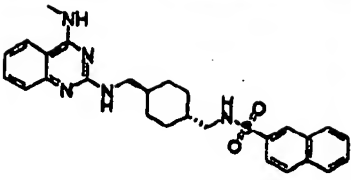
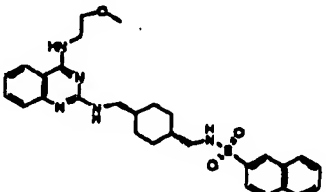
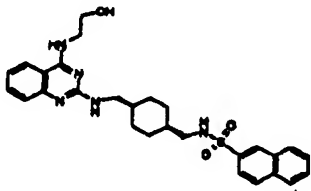
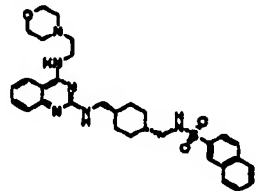
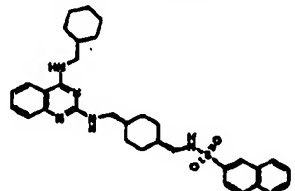
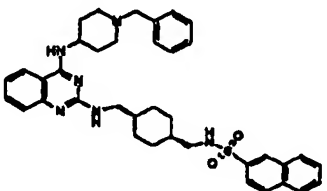


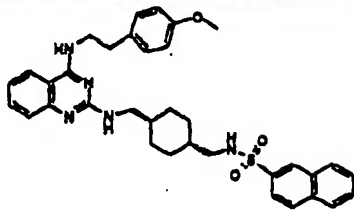
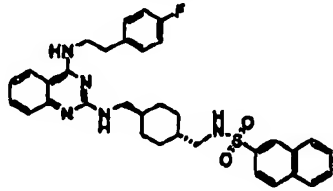
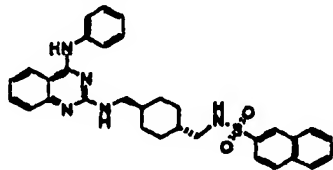
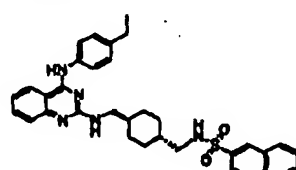
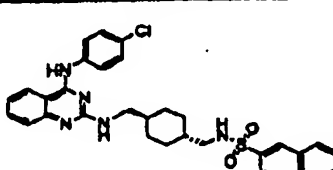
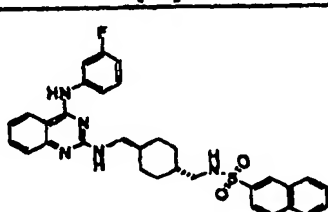
2465	 <chem>CF3CO2H</chem>	684.4 (M + H)	4.61
2466	 <chem>2CF3CO2H</chem>	670.2 (M + H)	3.56
2467	 <chem>CF3CO2H</chem>	638.2 (M + H)	4.43
2468	 <chem>CF3CO2H</chem>	666.2 (M + H)	4.68
2469	 <chem>CF3CO2H</chem>	672.2 (M + H)	4.60
2470	 <chem>CF3CO2H</chem>	668.2 (M + H)	4.44

2471	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	656.4 (M + H)	4.47
2472	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	595.4 (M + H)	3.32
2473	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	534.0 (M + H)	3.81
2474	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	520.4 (M + H)	3.56
2475	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	589.2 (M + H)	3.25
2476	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	572.4 (M + H)	4.47

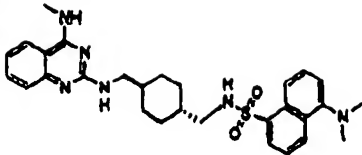
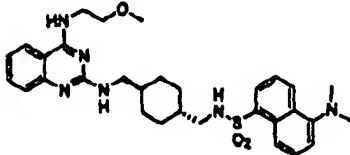
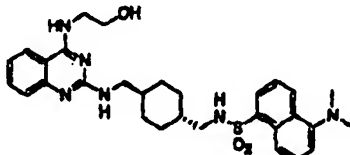
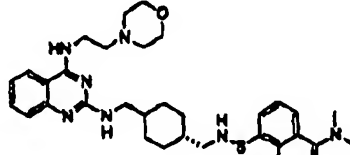
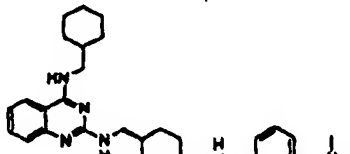
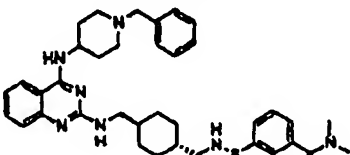
2477	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	649.4 (M + H)	3.50
2478	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	610.4 (M + H)	4.26
2479	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	598.2 (M + H)	4.30
2480	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	584.4 (M + H)	3.29
2481	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	552.6 (M + H)	4.11
2482	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	580.6 (M + H)	4.40

2483	 <chem>Clc1ccc(Nc2nc3ccccc3n2CNC4CCCCC4NS(=O)(=O)c5cc6ccccc6cc5)cc1.CF3CO2H</chem>	586.2 (M+H)	4.30
2484	 <chem>COc1ccc(Nc2nc3ccccc3n2CNC4CCCCC4NS(=O)(=O)c5cc6ccccc6cc5)cc1.CF3CO2H</chem>	582.4 (M+H)	4.14
2485	 <chem>Fc1ccc(Nc2nc3ccccc3n2CNC4CCCCC4NS(=O)(=O)c5cc6ccccc6cc5)cc1.CF3CO2H</chem>	570.2 (M+H)	4.14
2486	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1CNC3CCCCC3NS(=O)(=O)c4cc5ccccc5cc4.CF3CO2H</chem>	504.2 (M+H)	3.94
2487	 <chem>CN(C)COCc1ccccc1c2nc3ccccc3n2CNC4CCCCC4NS(=O)(=O)c5cc6ccccc6cc5.CF3CO2H</chem>	580.6 (M+H)	4.34
2488	 <chem>CN(C)COCc1ccccc1c2nc3ccccc3n2CNC4CCCCC4NS(=O)(=O)c5cc6ccccc6cc5.2CF3CO2H</chem>	595.2 (M+H)	3.41

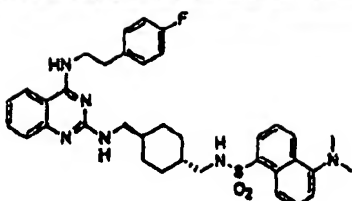
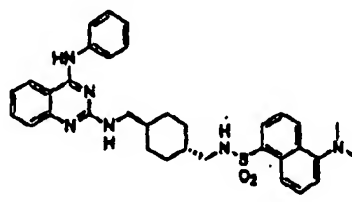
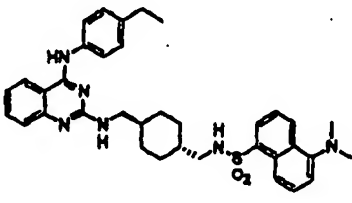
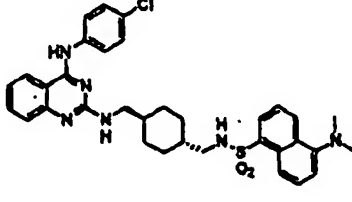
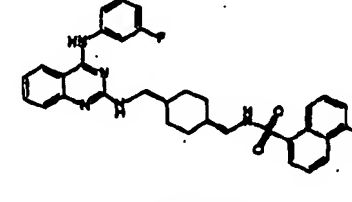
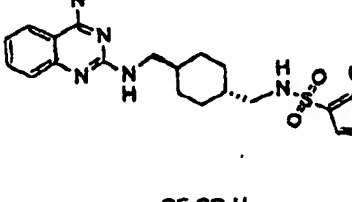
2489	 <chem>CC1=NC2=C(N1)N=CN=C2CNC3CCCCC3COP(=O)(O)C4=CC=CC=C5C=CC=CC=C45</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	490.2 (M+H)	3.84
2490	 <chem>CC1=NC2=C(N1)N=CN=C2CNC3CCCCC3COP(=O)(O)C4=CC=CC=C5C=CC=CC=C45</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	534.2 (M+H)	3.84
2491	 <chem>CC1=NC2=C(N1)N=CN=C2CNC3CCCCC3COP(=O)(O)C4=CC=CC=C5C=CC=CC=C45</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	520.4 (M+H)	3.60
2492	 <chem>CC1=NC2=C(N1)N=CN=C2CNC3CCCCC3COP(=O)(O)C4=CC=CC=C5C=CC=CC=C45</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	589.2 (M+H)	3.29
2493	 <chem>CC1=NC2=C(N1)N=CN=C2CNC3CCCCC3COP(=O)(O)C4=CC=CC=C5C=CC=CC=C45</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	572.4 (M+H)	4.51
2494	 <chem>CC1=NC2=C(N1)N=CN=C2CNC3CCCCC3COP(=O)(O)C4=CC=CC=C5C=CC=CC=C45</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	649.4 (M+H)	3.52

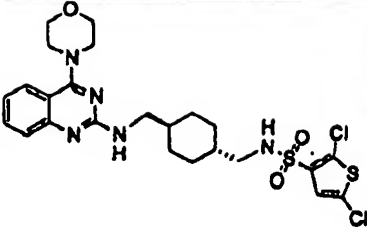
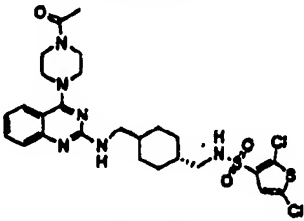
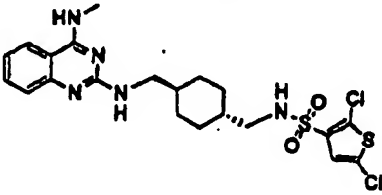
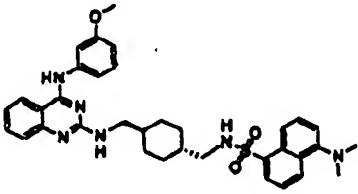
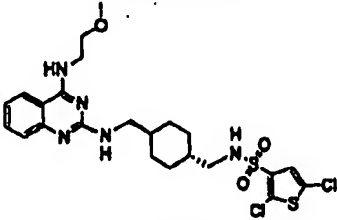
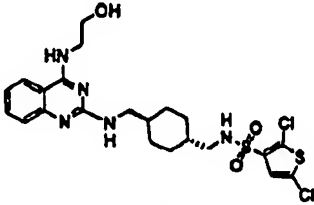
2495	 <chem>COc1ccc(cc1)Nc2nc3ccccc3n2C(=O)Nc4ccc(cc4)S(=O)(=O)c5cc6ccccc6cc5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	610.2 (M + H)	4.29
2496	 <chem>Fc1ccc(cc1)Nc2nc3ccccc3n2C(=O)Nc4ccc(cc4)S(=O)(=O)c5cc6ccccc6cc5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	598.2 (M + H)	4.34
2497	 <chem>c1ccc(cc1)Nc2nc3ccccc3n2C(=O)Nc4ccc(cc4)S(=O)(=O)c5cc6ccccc6cc5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	552.6 (M + H)	4.13
2498	 <chem>CCc1ccc(cc1)Nc2nc3ccccc3n2C(=O)Nc4ccc(cc4)S(=O)(=O)c5cc6ccccc6cc5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	580.6 (M + H)	4.37
2499	 <chem>Clc1ccc(cc1)Nc2nc3ccccc3n2C(=O)Nc4ccc(cc4)S(=O)(=O)c5cc6ccccc6cc5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	586.2 (M + H)	4.30
2500	 <chem>Fc1ccc(cc1)Nc2nc3ccccc3n2C(=O)Nc4ccc(cc4)S(=O)(=O)c5cc6ccccc6cc5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	570.2 (M + H)	4.18

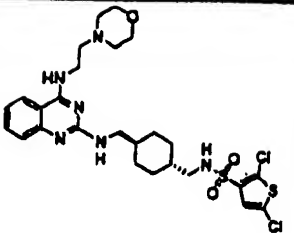
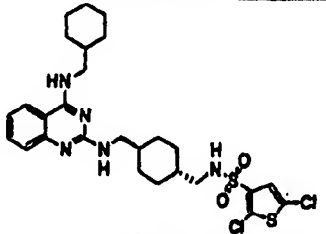
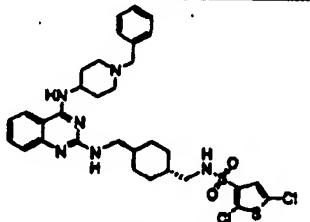
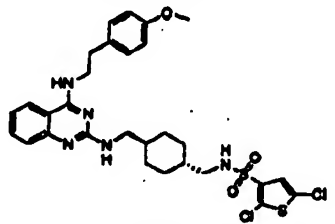
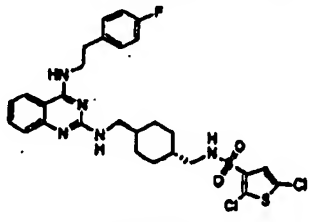
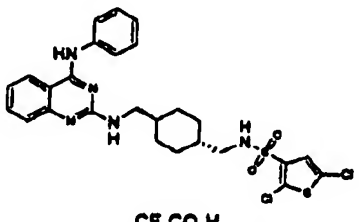
2501	 <chem>CN(C)CC1=NC2=C(N1)N=CN=C2C1=CC=C(C=C1)CNC3CCCCC3NS(=O)(=O)C4=CC=C(C=C4)N(C)C</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	547.4 (M + H)	3.69
2502	 <chem>CN(C)CC1=NC2=C(N1)N=CN=C2C1=CC=C(C=C1)CNC3CCCCC3NS(=O)(=O)C4=CC=C(C=C4)N(C)C</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	623.4 (M + H)	4.10
2503	 <chem>CN(C)CC1=NC2=C(N1)N=CN=C2C1=CC=C(C=C1)CNC3CCCCC3NS(=O)(=O)C4=CC=C(C=C4)N(C)C</chem> $3\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	638.2 (M + H)	3.20
2504	 <chem>CN(C)CC1=NC2=C(N1)N=CN=C2C1=CC=C(C=C1)CNC3CCCCC3NS(=O)(=O)C4=CC=C(C=C4)N(C)C</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	589.2 (M + H)	3.62
2505	 <chem>CN(C)CC1=NC2=C(N1)N=CN=C2C1=CC=C(C=C1)CNC3CCCCC3NS(=O)(=O)C4=CC=C(C=C4)N(C)C</chem> $3\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	664.4 (M + H)	4.25
2506	 <chem>CN(C)CC1=NC2=C(N1)N=CN=C2C1=CC=C(C=C1)CNC3CCCCC3NS(=O)(=O)C4=CC=C(C=C4)N(C)C</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	630.4 (M + H)	3.35

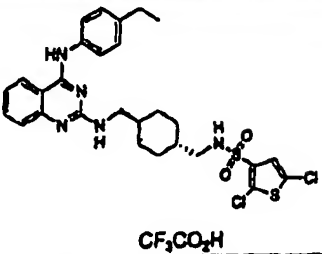
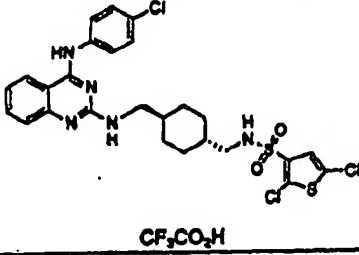
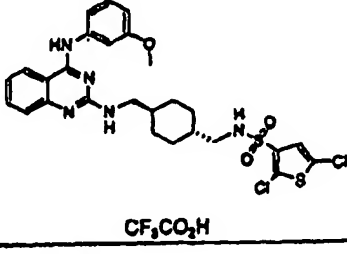
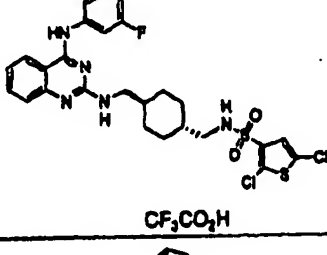
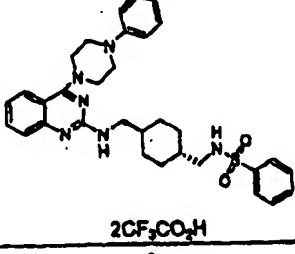
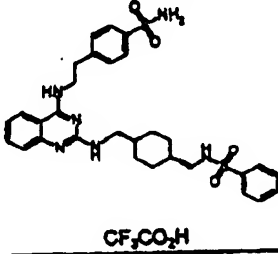
2507	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	533.2 (M + H)	3.57
2508	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	577.6 (M + H)	3.58
2509	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	563.2 (M + H)	3.28
2510	 $3\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	632.6 (M + H)	3.06
2511	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	615.4 (M + H)	4.30
2512	 $3\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	692.2 (M + H)	3.38

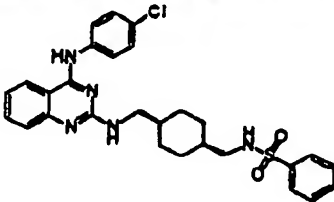
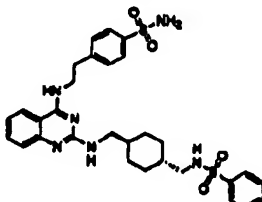
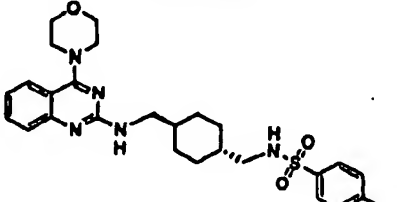
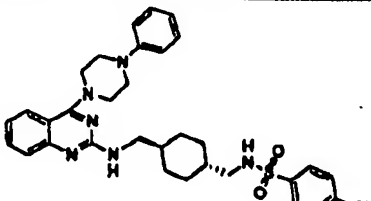
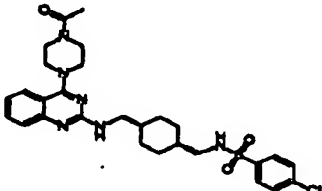
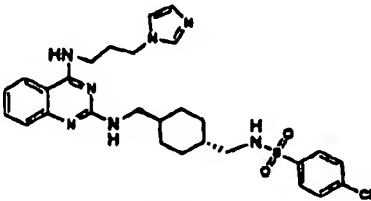


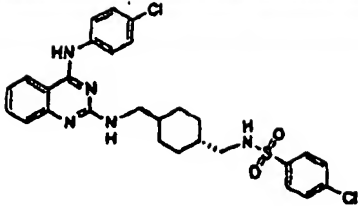
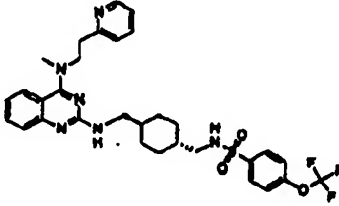
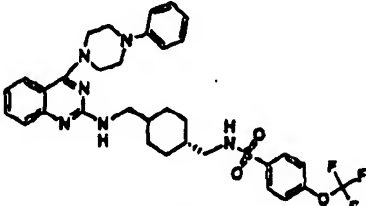
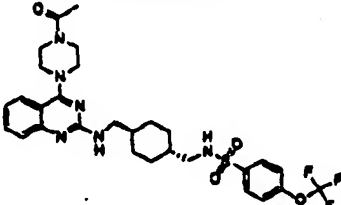
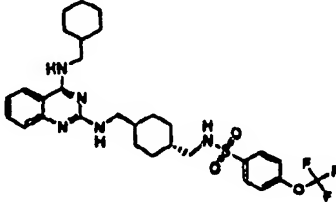
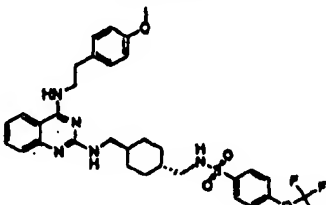
2513	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	641.4 (M+H)	4.13
2514	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	595.4 (M+H)	3.89
2515	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	623.4 (M+H)	4.20
2516	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	629.2 (M+H)	4.15
2517	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	613.2 (M+H)	4.02
2518	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	528.2 (M+H)	4.03

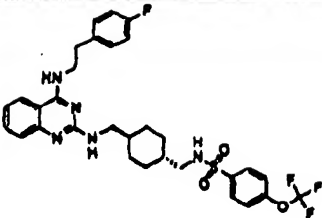
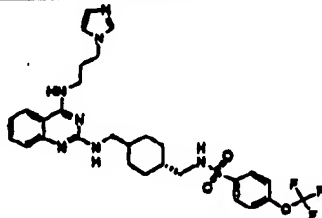
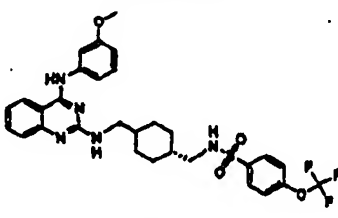
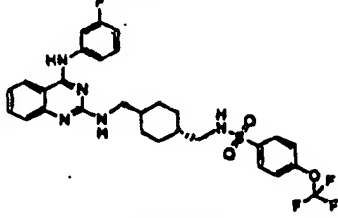
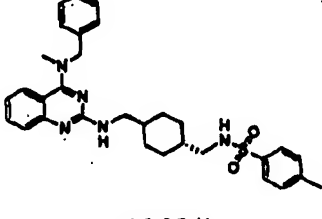
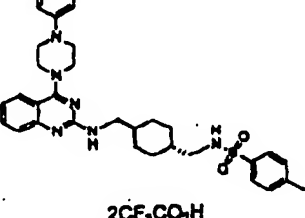
2519	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	570.2 (M+H)	3.96
2520	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	611.0 (M+H)	3.69
2521	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	514.2 (M+H)	3.94
2522	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	625.4 (M+H)	3.94
2523	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	558.2 (M+H)	3.96
2524	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	544.2 (M+H)	3.67

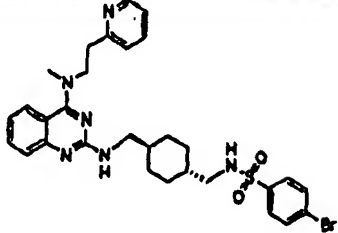
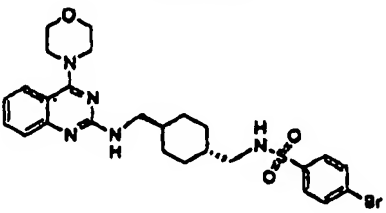
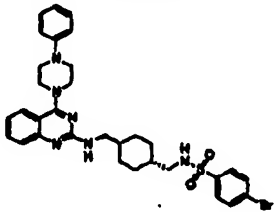
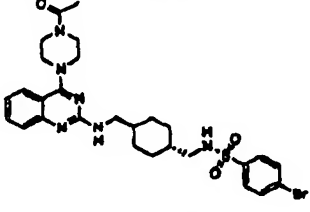
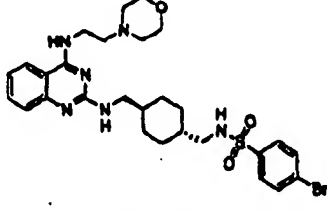
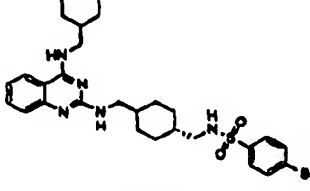
2525	 <chem>Clc1cc(Cl)s(=O)(=O)NC1CCC(CC1)NC2=NC3=CC=CC=C3N(C(=N2)NCC4OCCO4)C5=CC=CC=C5</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	613.2 (M+H)	3.31
2526	 <chem>Clc1cc(Cl)s(=O)(=O)NC1CCC(CC1)NC2=NC3=CC=CC=C3N(C(=N2)NCC4CCCCC4)C5=CC=CC=C5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	596.2 (M+H)	4.69
2527	 <chem>Clc1cc(Cl)s(=O)(=O)NC1CCC(CC1)NC2=NC3=CC=CC=C3N(C(=N2)NCC4CCCCC4)C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	673.4 (M+H)	3.57
2528	 <chem>Clc1cc(Cl)s(=O)(=O)NC1CCC(CC1)NC2=NC3=CC=CC=C3N(C(=N2)NCC4CCCCC4)C5=CC=CC=C5C6=CC=C(C=C6)OC</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	634.4 (M+H)	4.41
2529	 <chem>Clc1cc(Cl)s(=O)(=O)NC1CCC(CC1)NC2=NC3=CC=CC=C3N(C(=N2)NCC4CCCCC4)C5=CC=CC=C5C6=CC=C(C=C6)F</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	622.2 (M+H)	4.45
2530	 <chem>Clc1cc(Cl)s(=O)(=O)NC1CCC(CC1)NC2=NC3=CC=CC=C3N(C(=N2)NCC4CCCCC4)C5=CC=CC=C5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	576 (M+H)	4.25

2531	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	604.4 (M + H)	4.52
2532	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	610.2 (M + H)	4.40
2533	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	606.4 (M + H)	4.29
2534	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	594.2 (M + H)	4.27
2535	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	571.8 (M + H)	4.99
2536	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	609.8 (M + H)	4.43

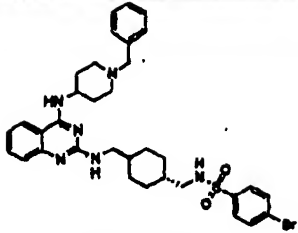
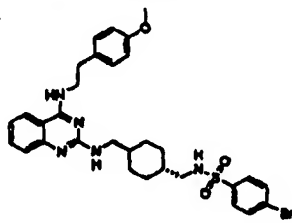
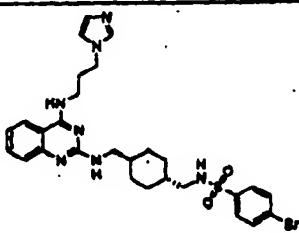
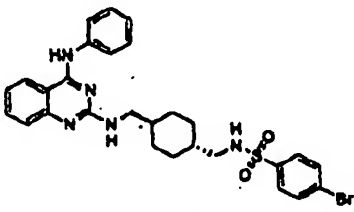
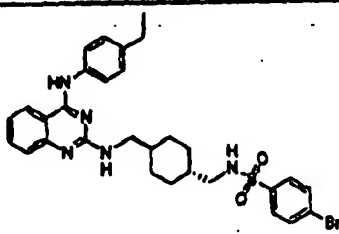
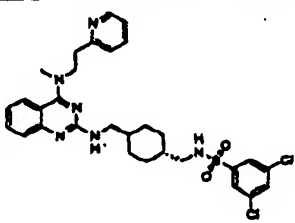
2537	 <chem>Clc1ccc(Nc2nc3ccccc3n2CNC4CCCCC4CNS(=O)(=O)c5ccccc5)cc1</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	536.4 (M + H)	4.86
2538	 <chem>NC(=O)c1ccc(NCC2C3C4=NC5=CC=CC=C5N4CNC6CCCCC6CNS(=O)(=O)c7ccccc7)cc1</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	564.6 (M + H)	5.13
2539	 <chem>Clc1ccc(S(=O)(=O)NCC2CCCCC2CNC3=NC4=CC=CC=C4N3C5CCOCC5)cc1</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	530.6 (M + H)	4.65
2540	 <chem>Clc1ccc(S(=O)(=O)NCC2CCCCC2CNC3=NC4=CC=CC=C4N3C5CCN(C5)Cc6ccccc6)cc1</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	605.6 (M + H)	5.21
2541	 <chem>Clc1ccc(S(=O)(=O)NCC2CCCCC2CNC3=NC4=CC=CC=C4N3C5CCN(C5)C(=O)c6ccccc6)cc1</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	571.6 (M + H)	4.45
2542	 <chem>Clc1ccc(S(=O)(=O)NCC2CCCCC2CNC3=NC4=CC=CC=C4N3C5CCN(C5)Cc6ccccc6)cc1</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	568.8 (M + H)	4.09

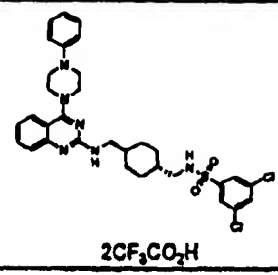
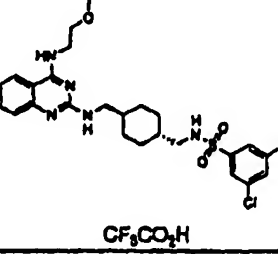
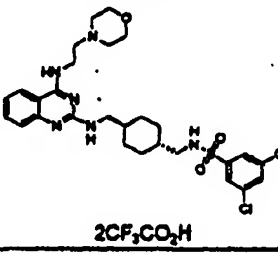
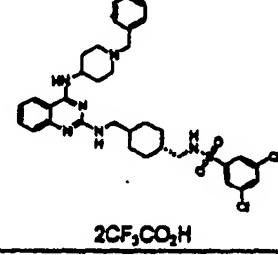
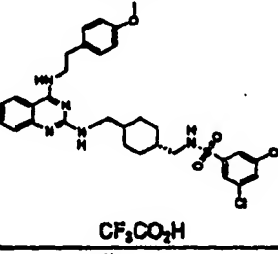
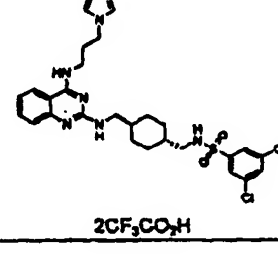
2543	 <chem>Clc1ccc(Nc2nc3ccccc3n2C(=O)Nc4ccc(S(=O)(=O)c5ccc(OC(F)(F)F)cc5)cc4)cc1</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	570.6 (M + H)	5.11
2544	 <chem>COc1ccc(S(=O)(=O)Nc2ccc(S(=O)(=O)Nc3cc4c(cc3)nc5ccccc5n4)cc2)cc1</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	629.6 (M + H)	4.37
2545	 <chem>COc1ccc(S(=O)(=O)Nc2ccc(S(=O)(=O)Nc3cc4c(cc3)nc5ccccc5n4)cc2)cc1</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	655.6 (M + H)	5.35
2546	 <chem>COc1ccc(S(=O)(=O)Nc2ccc(S(=O)(=O)Nc3cc4c(cc3)nc5ccccc5n4)cc2)cc1</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	621.8 (M + H)	4.63
2547	 <chem>COc1ccc(S(=O)(=O)Nc2ccc(S(=O)(=O)Nc3cc4c(cc3)nc5ccccc5n4)cc2)cc1</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	606.8 (M + H)	5.45
2548	 <chem>COc1ccc(S(=O)(=O)Nc2ccc(S(=O)(=O)Nc3cc4c(cc3)nc5ccccc5n4)cc2)cc1</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	644.6 (M + H)	5.21

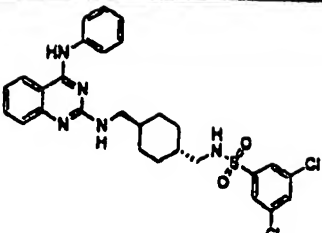
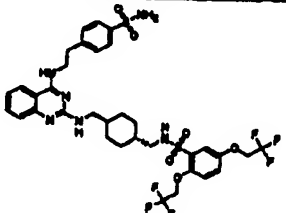
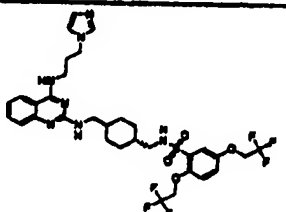
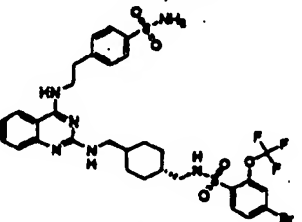
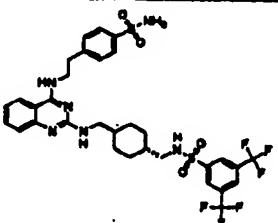
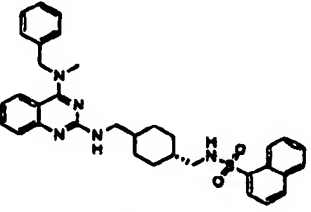
2549	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	632.6 (M + H)	5.25
2550	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	618.6 (M + H)	4.29
2551	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	616.6 (M + H)	5.14
2552	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	604.6 (M + H)	5.13
2553	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	544.6 (M + H)	5.03
2554	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	585.6 (M + H)	5.13

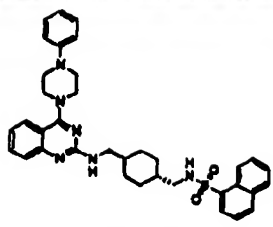
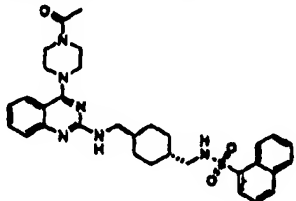
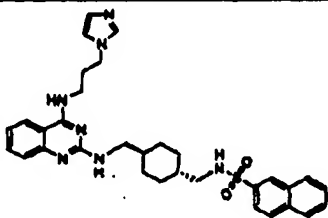
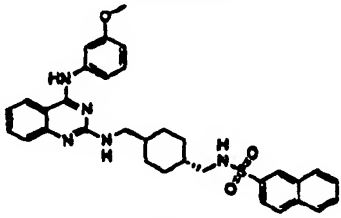
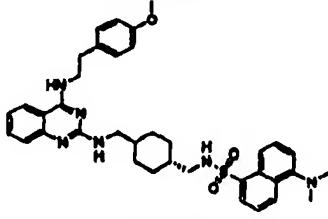
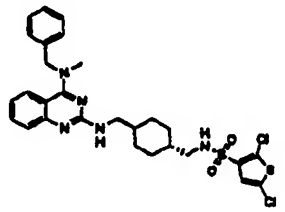
2555	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	623.6 (M + H)	4.25
2556	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	574.6 (M + H)	4.73
2557	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	649.0 (M + H)	5.25
2558	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	615.0 (M + H)	4.51
2559	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	617.4 (M + H)	4.15
2560	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	600.6 (M + H)	5.37

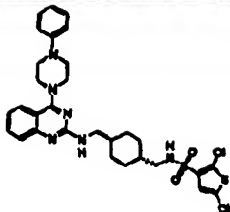
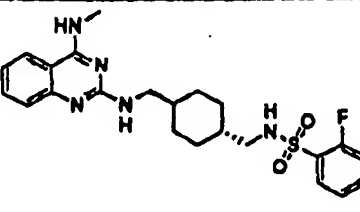
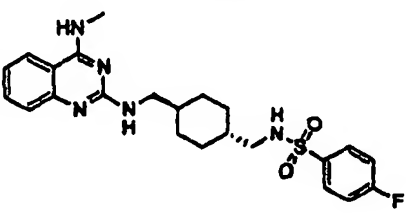
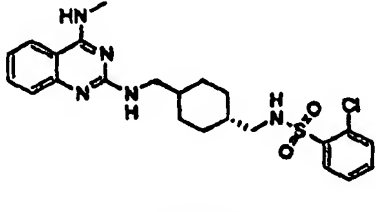
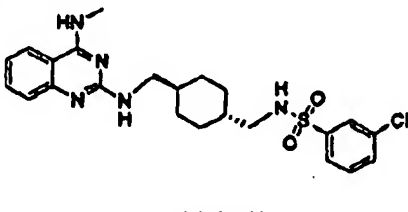
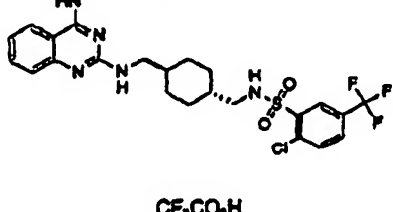


2561	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	677.0 (M + H)	4.45
2562	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	638.6 (M + H)	5.18
2563	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	612.6 (M + H)	4.16
2564	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	580.0 (M + H)	5.01
2565	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	608.0 (M + H)	5.26
2566	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	613.6 (M + H)	4.44

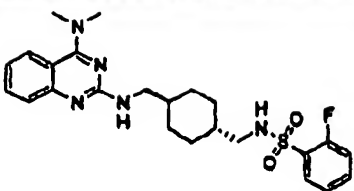
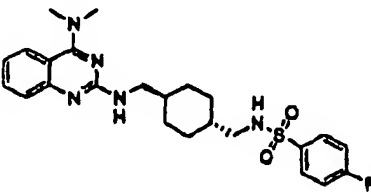
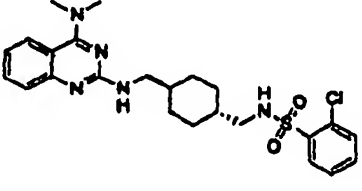
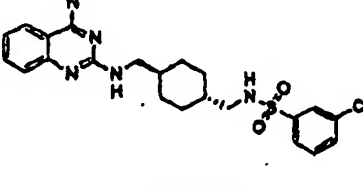
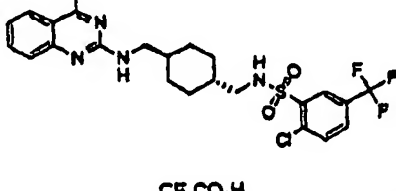
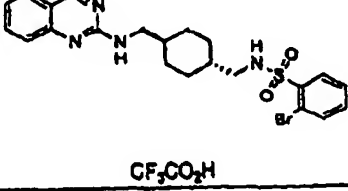
2567	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	639.6 (M + H)	5.48
2568	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	552.6 (M + H)	4.92
2569	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	607.8 (M + H)	4.33
2570	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	667.4 (M + H)	4.67
2571	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	628.6 (M + H)	5.29
2572	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	602.6 (M + H)	4.35

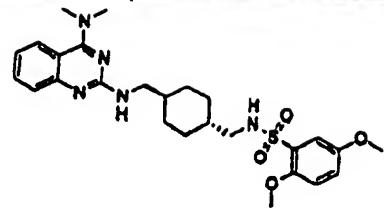
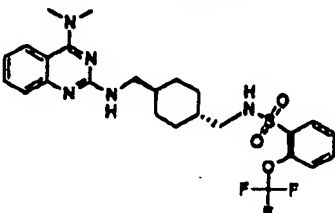
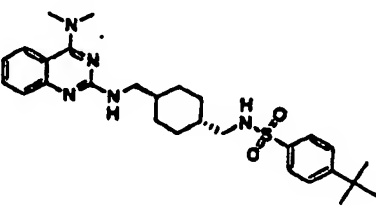
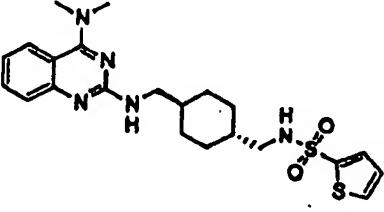
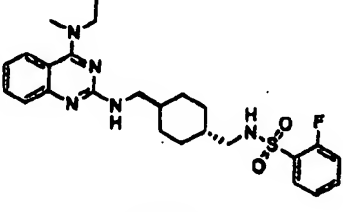
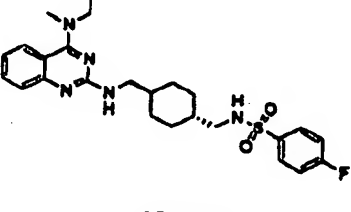
2573	 <chem>Clc1cc(cc(c1)S(=O)(=O)NCC2CCCCC2Nc3nc4ccccc4n3)S(=O)(=O)c5cc(Cl)cc(Cl)c5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	570.6 (M + H)	5.23
2574	 <chem>CC(F)(F)Fc1ccc(cc1)S(=O)(=O)NCC2CCCCC2Nc3nc4ccccc4n3</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	803.4 (M + H)	4.91
2575	 <chem>CC(F)(F)Fc1ccc(cc1)S(=O)(=O)NCC2CCCCC2Nc3nc4ccccc4n3</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	730.8 (M + H)	4.47
2576	 <chem>CC(F)(F)Fc1ccc(cc1)S(=O)(=O)NCC2CCCCC2Nc3nc4ccccc4n3</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	771.6 (M + H)	4.93
2577	 <chem>CC(F)(F)Fc1ccc(cc1)S(=O)(=O)NCC2CCCCC2Nc3nc4ccccc4n3</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	745.6 (M + H)	5.01
2578	 <chem>CC(F)(F)Fc1ccc(cc1)S(=O)(=O)NCC2CCCCC2Nc3nc4ccccc4n3</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	580.8 (M + H)	5.18

2579	 <chem>2CF3CO2H</chem>	621.8 (M + H)	5.27
2580	 <chem>CF3CO2H</chem>	587.6 (M + H)	4.51
2581	 <chem>2CF3CO2H</chem>	584.6 (M + H)	4.21
2582	 <chem>CF3CO2H</chem>	582.8 (M + H)	5.03
2583	 <chem>CF3CO2H</chem>	653.8 (M + H)	4.90
2584	 <chem>CF3CO2H</chem>	604.6 (M + H)	5.33

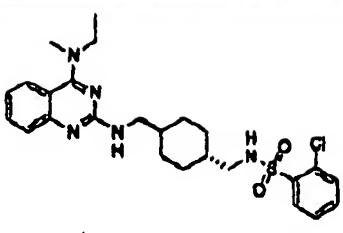
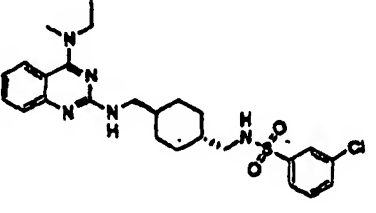
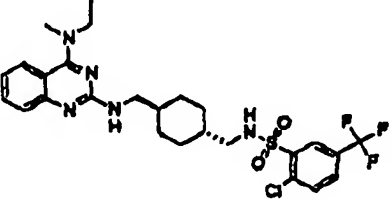
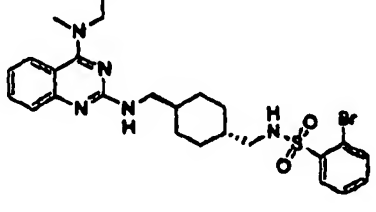
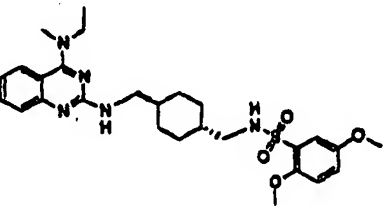
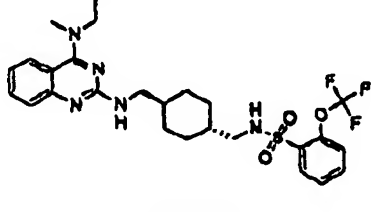
2585	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	645.6 (M + H)	5.41
2586	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	458.6 (M + H)	4.39
2587	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	458.6 (M + H)	4.40
2588	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	474.6 (M + H)	4.39
2589	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	474.6 (M + H)	4.58
2590	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	542.6 (M + H)	4.79

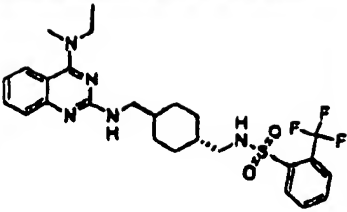
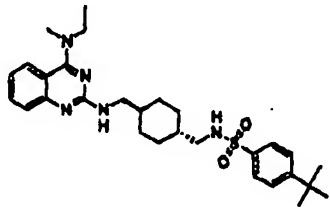
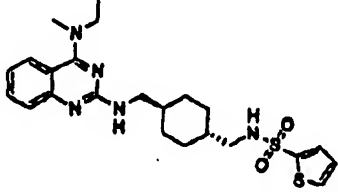
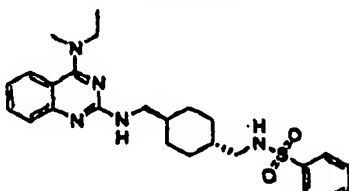
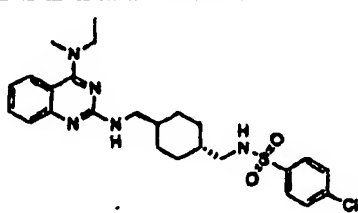
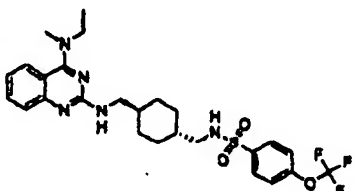
2591	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)C=CC=C2C3=CC=CC=C3N3C(=N)C(=N)C3C4CCCCC4NS(=O)(=O)c5ccc(Br)cc5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	518.6 (M + H)	4.51
2592	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)C=CC=C2C3=CC=CC=C3N3C(=N)C(=N)C3C4CCCCC4NS(=O)(=O)c5cc(OC)cc(OC)c5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	500.8 (M + H)	4.33
2593	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)C=CC=C2C3=CC=CC=C3N3C(=N)C(=N)C3C4CCCCC4NS(=O)(=O)c5ccc(C(F)(F)F)cc5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	524.6 (M + H)	4.61
2594	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)C=CC=C2C3=CC=CC=C3N3C(=N)C(=N)C3C4CCCCC4NS(=O)(=O)c5cc(F)c(F)c(F)c5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	508.6 (M + H)	4.57
2595	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)C=CC=C2C3=CC=CC=C3N3C(=N)C(=N)C3C4CCCCC4NS(=O)(=O)c5ccc(C(C)(C)C)cc5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	496.8 (M + H)	4.87
2596	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)C=CC=C2C3=CC=CC=C3N3C(=N)C(=N)C3C4CCCCC4NS(=O)(=O)c5ccsc5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	446.8 (M + H)	4.29

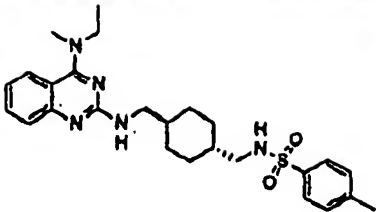
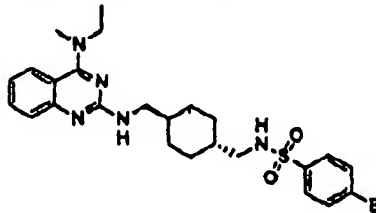
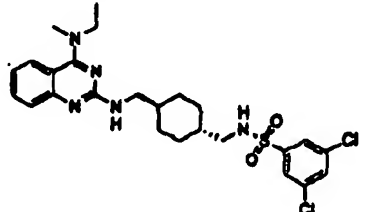
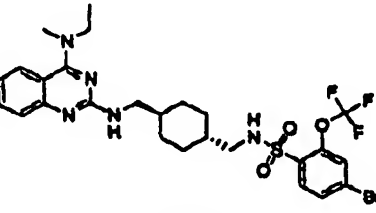
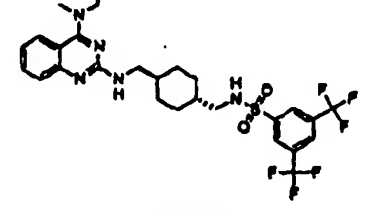
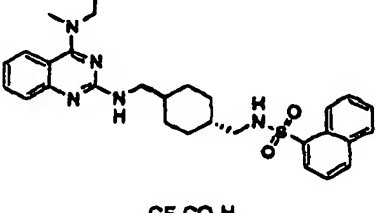
2597	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N=CN1CNC3CCCCC3NS(=O)(=O)c4ccc(F)cc4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	472.8 (M + H)	4.47
2598	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N=CN1CNC3CCCCC3NS(=O)(=O)c4cccc(F)c4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	472.8 (M + H)	4.53
2599	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N=CN1CNC3CCCCC3NS(=O)(=O)c4cccc(Cl)c4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	488.6 (M + H)	4.55
2600	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N=CN1CNC3CCCCC3NS(=O)(=O)c4ccccc4Cl</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	487.6 (M + H)	4.65
2601	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N=CN1CNC3CCCCC3NS(=O)(=O)c4cc(C(F)(F)F)ccc4Cl</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	556.6 (M + H)	4.91
2602	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N=CN1CNC3CCCCC3NS(=O)(=O)c4ccccc4Br</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	532.4 (M + H)	4.61

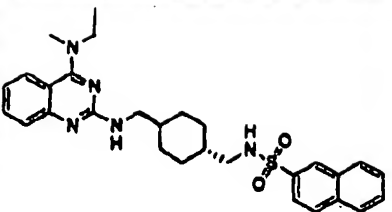
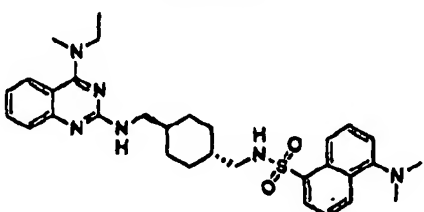
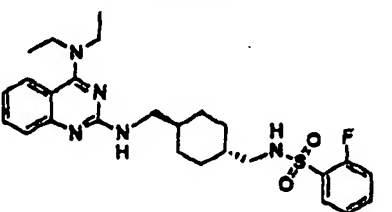
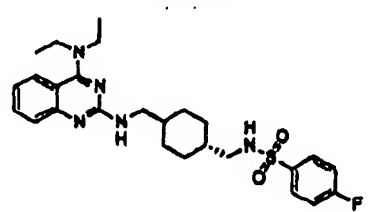
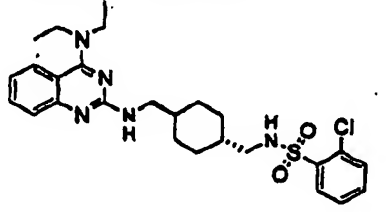
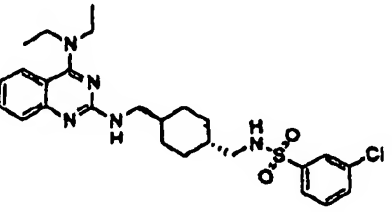
2603	 <chem>COc1cc(OC)cc(S(=O)(=O)N[C@@H]2CCCC[C@H]2CNc3nc4ccccc4n3C)cc1</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	514.8 (M + H)	4.43
2604	 <chem>COc1ccccc1S(=O)(=O)N[C@@H]2CCCC[C@H]2CNc3nc4ccccc4n3C</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	538.6 (M + H)	4.80
2605	 <chem>CC(C)(C)c1ccc(S(=O)(=O)N[C@@H]2CCCC[C@H]2CNc3nc4ccccc4n3C)cc1</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	510.6 (M + H)	5.00
2606	 <chem>c1ccsc1S(=O)(=O)N[C@@H]2CCCC[C@H]2CNc3nc4ccccc4n3C</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	460.5 (M + H)	4.40
2607	 <chem>Fc1ccccc1S(=O)(=O)N[C@@H]2CCCC[C@H]2CNc3nc4ccccc4n3C</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	486.6 (M + H)	4.60
2608	 <chem>Fc1ccc(S(=O)(=O)N[C@@H]2CCCC[C@H]2CNc3nc4ccccc4n3C)cc1</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	484.6 (M + H)	4.64

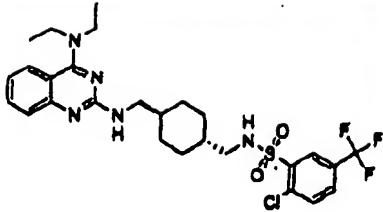
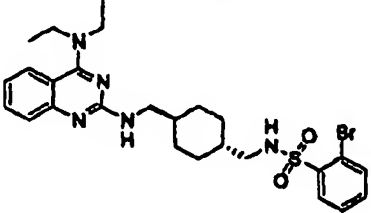
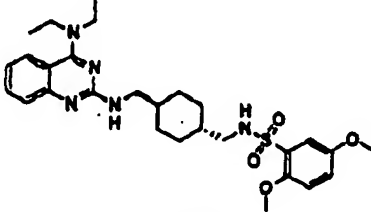
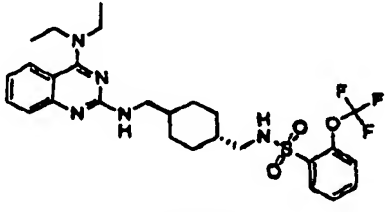
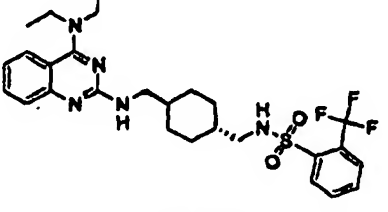
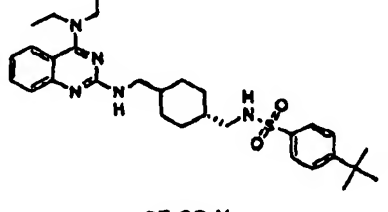


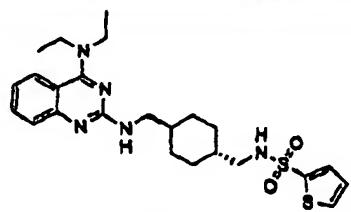
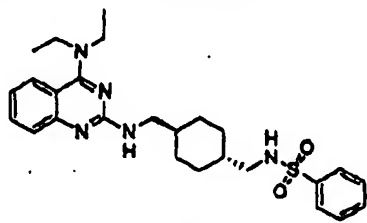
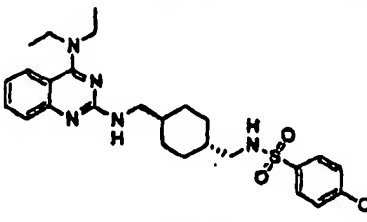
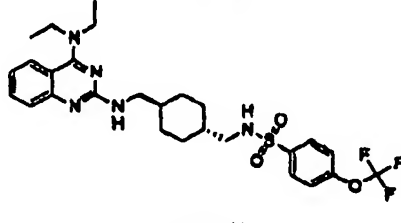
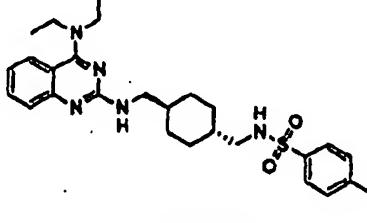
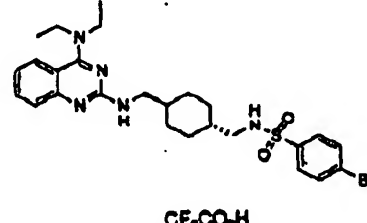
2609	 <chem>CCN(C)c1nc2c(ncn2C1NCC3CCCCC3NS(=O)(=O)c4ccccc4Cl)C3CCCCC3</chem> <chem>CC(F)(F)C(=O)O</chem>	503.6 (M + H)	4.74
2610	 <chem>CCN(C)c1nc2c(ncn2C1NCC3CCCCC3NS(=O)(=O)c4cccc(c4)Cl</chem> <chem>CC(F)(F)C(=O)O</chem>	502.6 (M + H)	4.86
2611	 <chem>CCN(C)c1nc2c(ncn2C1NCC3CCCCC3NS(=O)(=O)c4cc(C(F)(F)F)ccc4Cl</chem> <chem>CC(F)(F)C(=O)O</chem>	570.8 (M + H)	5.00
2612	 <chem>CCN(C)c1nc2c(ncn2C1NCC3CCCCC3NS(=O)(=O)c4ccccc4Br</chem> <chem>CC(F)(F)C(=O)O</chem>	546.0 (M + H)	4.80
2613	 <chem>CCN(C)c1nc2c(ncn2C1NCC3CCCCC3NS(=O)(=O)c4cc(OC)cc(OC)c4</chem> <chem>CC(F)(F)C(=O)O</chem>	528.8 (M + H)	4.63
2614	 <chem>CCN(C)c1nc2c(ncn2C1NCC3CCCCC3NS(=O)(=O)c4ccccc4OC(F)(F)F</chem> <chem>CC(F)(F)C(=O)O</chem>	552.8 (M + H)	4.90

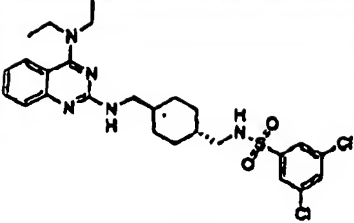
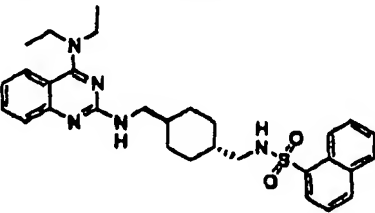
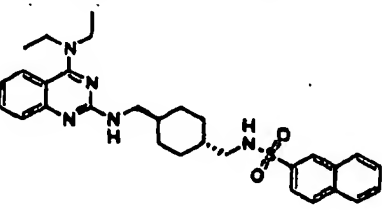
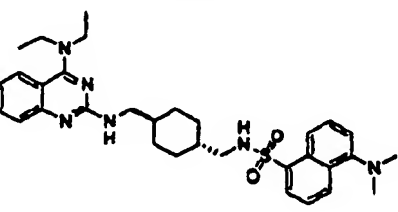
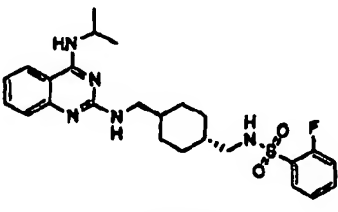
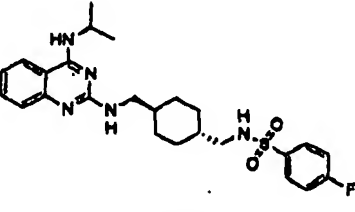
2615	 <chem>CCN(CC)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3NS(=O)(=O)c4ccccc4F(F)F</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	536.6 (M + H)	4.82
2616	 <chem>CCN(CC)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3NS(=O)(=O)c4ccc(C(C)(C)C)cc4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	524.8 (M + H)	5.07
2617	 <chem>CCN(CC)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3NS(=O)(=O)c4ccccc4S</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	474.6 (M + H)	4.55
2618	 <chem>CCN(CC)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3NS(=O)(=O)c4ccccc4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	468.4 (M + H)	4.59
2619	 <chem>CCN(CC)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3NS(=O)(=O)c4ccc(Cl)cc4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	502.6 (M + H)	4.81
2620	 <chem>CCN(CC)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3NS(=O)(=O)c4ccc(OC(F)(F)F)cc4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	552.8 (M + H)	4.94

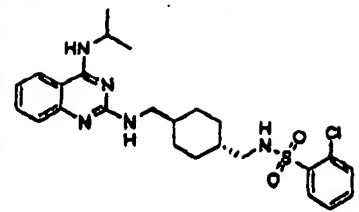
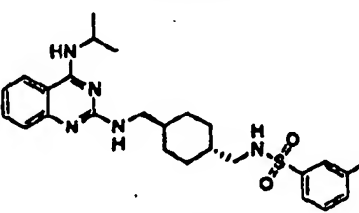
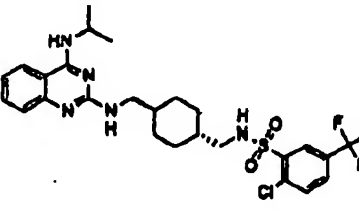
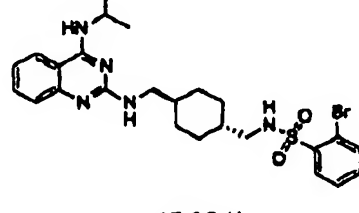
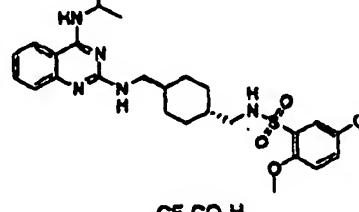
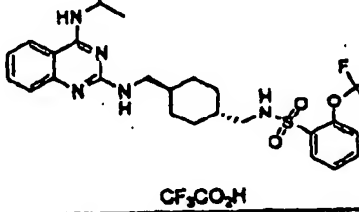
2621	 <chem>CCN(CC)c1nc2c(ncn2C3CCCCC3NS(=O)(=O)c4ccc(C)cc4)c3ccccc13</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	482.6 (M + H)	4.73
2622	 <chem>CCN(CC)c1nc2c(ncn2C3CCCCC3NS(=O)(=O)c4ccc(Br)cc4)c3ccccc13</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	546.6 (M + H)	4.85
2623	 <chem>CCN(CC)c1nc2c(ncn2C3CCCCC3NS(=O)(=O)c4cc(Cl)cc(Cl)c4)c3ccccc13</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	536.4 (M + H)	5.08
2624	 <chem>CCN(CC)c1nc2c(ncn2C3CCCCC3NS(=O)(=O)c4cc(OC(F)(F)F)cc(Br)c4)c3ccccc13</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	630.4 (M + H)	5.11
2625	 <chem>CCN(CC)c1nc2c(ncn2C3CCCCC3NS(=O)(=O)c4ccc(C(F)(F)F)cc4)c3ccccc13</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	604.6 (M + H)	5.16
2626	 <chem>CCN(CC)c1nc2c(ncn2C3CCCCC3NS(=O)(=O)c4c5ccccc5cc4)c3ccccc13</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	518.6 (M + H)	4.75

2627	 <chem>CC1(C)N2C(=NC3=CC=CC=C3N=C2N1)NCC4CCCCC4NS(=O)(=O)c5ccc6ccccc6c5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	518.6 (M+H)	4.91
2628	 <chem>CC1(C)N2C(=NC3=CC=CC=C3N=C2N1)NCC4CCCCC4NS(=O)(=O)c5ccc6cc(CN(C)C)cc6c5</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	561.6 (M+H)	4.61
2629	 <chem>CCN(CC)C1=NC2=CC=CC=C2N=C1NCC3CCCCC3NS(=O)(=O)c4ccccc4F</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	500.8 (M+H)	4.75
2630	 <chem>CCN(CC)C1=NC2=CC=CC=C2N=C1NCC3CCCCC3NS(=O)(=O)c4ccc(F)cc4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	500.2 (M+H)	4.85
2631	 <chem>CCN(CC)C1=NC2=CC=CC=C2N=C1NCC3CCCCC3NS(=O)(=O)c4ccccc4Cl</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	516.6 (M+H)	4.81
2632	 <chem>CCN(CC)C1=NC2=CC=CC=C2N=C1NCC3CCCCC3NS(=O)(=O)c4ccc(Cl)cc4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	516.6 (M+H)	4.95

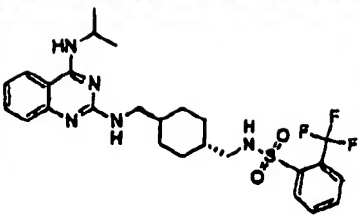
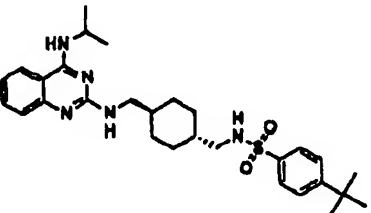
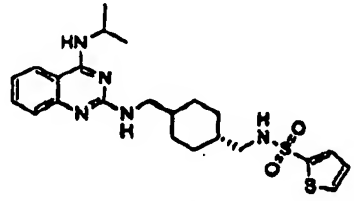
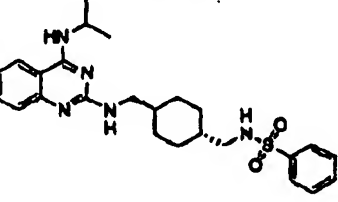
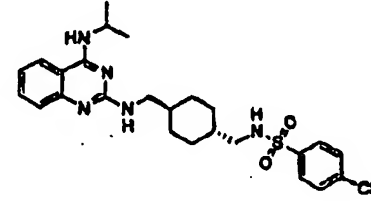
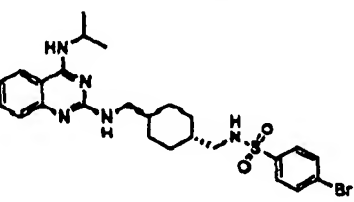
2633	 <chem>CCN(CC)C1=NC2=C(N1)N=CN=C2C1=NC3=CC=CC=C3N3C4CCCCC4NS(=O)(=O)c5cc(Cl)cc(C(F)(F)F)c5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	584.6 (M + H)	5.18
2634	 <chem>CCN(CC)C1=NC2=C(N1)N=CN=C2C1=NC3=CC=CC=C3N3C4CCCCC4NS(=O)(=O)c5cccc(Br)c5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	560.6 (M + H)	4.87
2635	 <chem>CCN(CC)C1=NC2=C(N1)N=CN=C2C1=NC3=CC=CC=C3N3C4CCCCC4NS(=O)(=O)c5cc(OC)c(OC)cc5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	542.8 (M + H)	4.80
2636	 <chem>CCN(CC)C1=NC2=C(N1)N=CN=C2C1=NC3=CC=CC=C3N3C4CCCCC4NS(=O)(=O)c5cccc(OC(F)(F)F)c5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	566.6 (M + H)	5.01
2637	 <chem>CCN(CC)C1=NC2=C(N1)N=CN=C2C1=NC3=CC=CC=C3N3C4CCCCC4NS(=O)(=O)c5cc(F)c(F)cc5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	550.8 (M + H)	4.95
2638	 <chem>CCN(CC)C1=NC2=C(N1)N=CN=C2C1=NC3=CC=CC=C3N3C4CCCCC4NS(=O)(=O)c5ccc(C(C)(C)C)cc5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	538.6 (M + H)	5.20

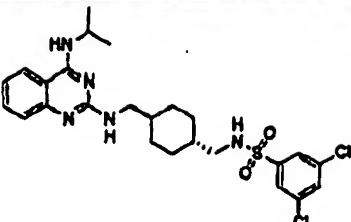
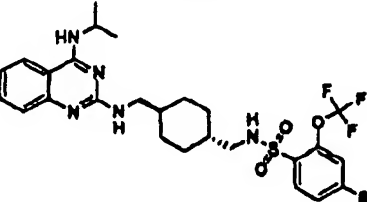
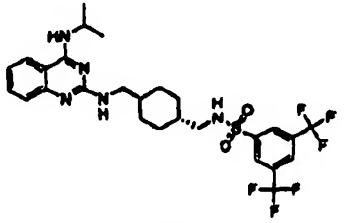
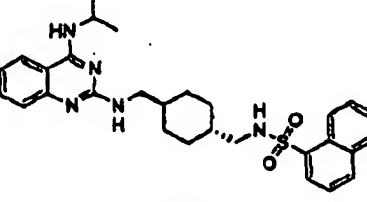
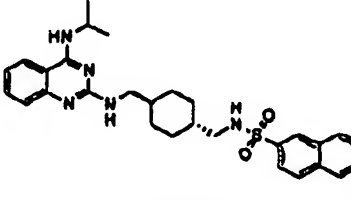
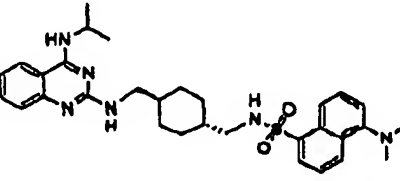
2639	 <chem>CCN(CC)c1nc2c(ncn2C1NCC3CCCCC3NS(=O)(=O)c4ccc[nH]4)cc3ccccc13</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	488.6 (M + H)	4.65
2640	 <chem>CCN(CC)c1nc2c(ncn2C1NCC3CCCCC3NS(=O)(=O)c4ccccc4)cc3ccccc13</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	482.6 (M + H)	4.73
2641	 <chem>CCN(CC)c1nc2c(ncn2C1NCC3CCCCC3NS(=O)(=O)c4ccc(Cl)cc4)cc3ccccc13</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	516.8 (M + H)	4.97
2642	 <chem>CCN(CC)c1nc2c(ncn2C1NCC3CCCCC3NS(=O)(=O)c4ccc(OC(F)(F)F)cc4)cc3ccccc13</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	566.6 (M + H)	5.12
2643	 <chem>CCN(CC)c1nc2c(ncn2C1NCC3CCCCC3NS(=O)(=O)c4ccc(C)cc4)cc3ccccc13</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	496.8 (M + H)	4.89
2644	 <chem>CCN(CC)c1nc2c(ncn2C1NCC3CCCCC3NS(=O)(=O)c4ccc(Br)cc4)cc3ccccc13</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	560.0 (M + H)	4.98

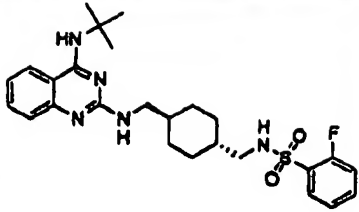
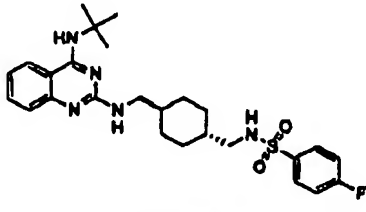
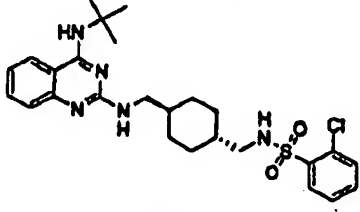
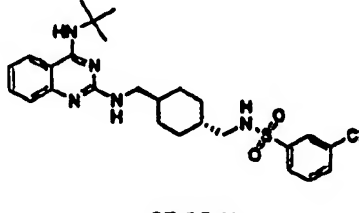
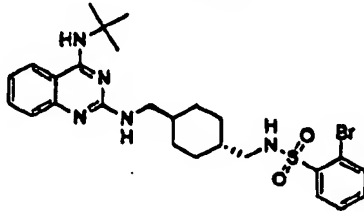
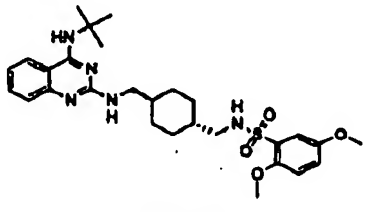
2645	 <chem>CCN(CC)c1nc2c(ncn2C1CC3CCCCC3NS(=O)(=O)c4cc(Cl)cc(Cl)c4)C3CCCCC3NS(=O)(=O)c4cc(Cl)cc(Cl)c4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	550.6 (M + H)	5.21
2646	 <chem>CCN(CC)c1nc2c(ncn2C1CC3CCCCC3NS(=O)(=O)c4c5ccccc6ccccc46)C3CCCCC3NS(=O)(=O)c4c5ccccc6ccccc46</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	532.6 (M + H)	4.99
2647	 <chem>CCN(CC)c1nc2c(ncn2C1CC3CCCCC3NS(=O)(=O)c4c5ccccc6ccccc46)C3CCCCC3NS(=O)(=O)c4c5ccccc6ccccc46</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	532.6 (M + H)	5.03
2648	 <chem>CCN(CC)c1nc2c(ncn2C1CC3CCCCC3NS(=O)(=O)c4c5ccccc6ccccc46N(C)C)C3CCCCC3NS(=O)(=O)c4c5ccccc6ccccc46N(C)C</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	575.8 (M + H)	4.80
2649	 <chem>CC(C)Nc1nc2c(ncn2C1CC3CCCCC3NS(=O)(=O)c4ccccc4F)C3CCCCC3NS(=O)(=O)c4ccccc4F</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	486.6 (M + H)	4.64
2650	 <chem>CC(C)Nc1nc2c(ncn2C1CC3CCCCC3NS(=O)(=O)c4ccc(F)cc4)C3CCCCC3NS(=O)(=O)c4ccc(F)cc4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	486.6 (M + H)	4.66

2651	 <chem>CC(C)Nc1nc2c(ncn2C1CCN(C1)CS(=O)(=O)c3ccc(Cl)cc3)c3ccccc13</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	502.6 (M + H)	4.72
2652	 <chem>CC(C)Nc1nc2c(ncn2C1CCN(C1)CS(=O)(=O)c3cccc(Cl)c3)c3ccccc13</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	502.6 (M + H)	4.87
2653	 <chem>CC(C)Nc1nc2c(ncn2C1CCN(C1)CS(=O)(=O)c3cc(C(F)(F)F)cc(Cl)c3)c3ccccc13</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	570.6 (M + H)	5.03
2654	 <chem>CC(C)Nc1nc2c(ncn2C1CCN(C1)CS(=O)(=O)c3cccc(Br)c3)c3ccccc13</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	546.6 (M + H)	4.77
2655	 <chem>CC(C)Nc1nc2c(ncn2C1CCN(C1)CS(=O)(=O)c3cc(OC)cc(OC)c3)c3ccccc13</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	528.8 (M + H)	4.68
2656	 <chem>CC(C)Nc1nc2c(ncn2C1CCN(C1)CS(=O)(=O)c3cc(OC(F)(F)F)ccc3)c3ccccc13</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	552.8 (M + H)	4.89



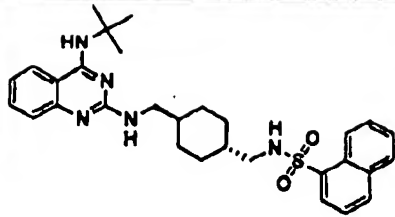
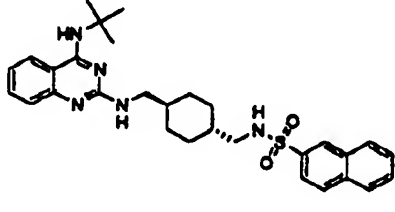
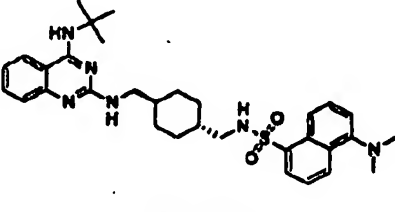
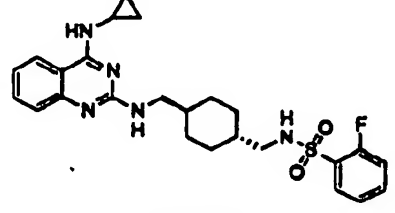
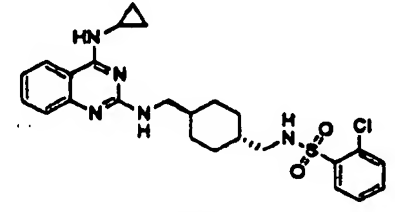
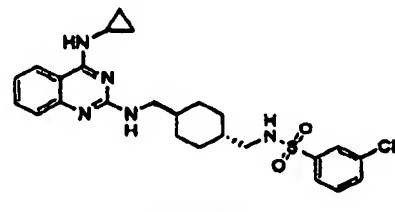
2657	 <chem>CC(C)Nc1nc2c(ncn2C1CCN1)cccc1ccccc11</chem> <chem>CC1(C)N(C1)S(=O)(=O)c2ccccc2F(F)c2ccccc2</chem> <chem>CC(C)Nc1nc2c(ncn2C1CCN1)cccc1ccccc11.CC(F)(F)C(=O)O</chem>	536.6 (M + H)	4.85
2658	 <chem>CC(C)Nc1nc2c(ncn2C1CCN1)cccc1ccccc11</chem> <chem>CC(C)(C)c1ccc(cc1)S(=O)(=O)NCC2CCCCC2</chem> <chem>CC(C)Nc1nc2c(ncn2C1CCN1)cccc1ccccc11.CC(F)(F)C(=O)O</chem>	524.8 (M + H)	5.15
2659	 <chem>CC(C)Nc1nc2c(ncn2C1CCN1)cccc1ccccc11</chem> <chem>c1ccc(cc1)S(=O)(=O)NCC2CCCCC2</chem> <chem>CC(C)Nc1nc2c(ncn2C1CCN1)cccc1ccccc11.CC(F)(F)C(=O)O</chem>	474.8 (M + H)	4.63
2660	 <chem>CC(C)Nc1nc2c(ncn2C1CCN1)cccc1ccccc11</chem> <chem>c1ccccc1S(=O)(=O)NCC2CCCCC2</chem> <chem>CC(C)Nc1nc2c(ncn2C1CCN1)cccc1ccccc11.CC(F)(F)C(=O)O</chem>	468.4 (M + H)	4.61
2661	 <chem>CC(C)Nc1nc2c(ncn2C1CCN1)cccc1ccccc11</chem> <chem>Clc1ccc(cc1)S(=O)(=O)NCC2CCCCC2</chem> <chem>CC(C)Nc1nc2c(ncn2C1CCN1)cccc1ccccc11.CC(F)(F)C(=O)O</chem>	502.6 (M + H)	4.86
2662	 <chem>CC(C)Nc1nc2c(ncn2C1CCN1)cccc1ccccc11</chem> <chem>BrC1=CC=C(C=C1)S(=O)(=O)NCC2CCCCC2</chem> <chem>CC(C)Nc1nc2c(ncn2C1CCN1)cccc1ccccc11.CC(F)(F)C(=O)O</chem>	546.6 (M + H)	4.64

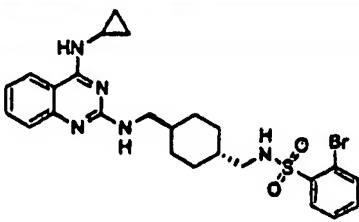
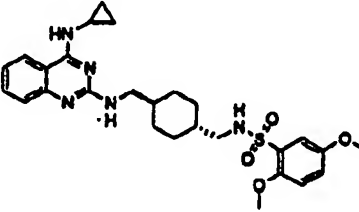
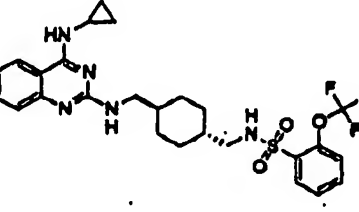
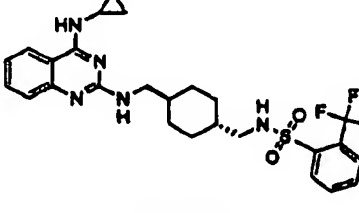
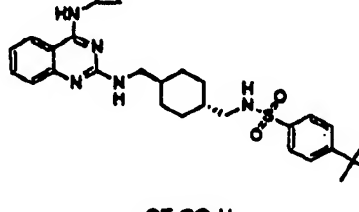
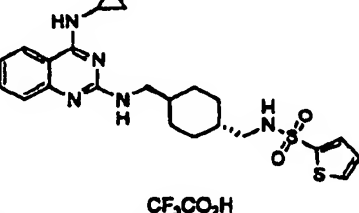
2663	 <chem>CC(C)Nc1nc2c(ncn2C1CCN1)nc3ccccc31NS(=O)(=O)c4cc(Cl)cc(Cl)c4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	536.4 (M + H)	4.81
2664	 <chem>CC(C)Nc1nc2c(ncn2C1CCN1)nc3ccccc31NS(=O)(=O)c4cc(Br)cc(OC(F)(F)F)c4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	630.4 (M + H)	4.85
2665	 <chem>CC(C)Nc1nc2c(ncn2C1CCN1)nc3ccccc31NS(=O)(=O)c4cc(C(F)(F)F)cc(C(F)(F)F)c4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	604.6 (M + H)	4.87
2666	 <chem>CC(C)Nc1nc2c(ncn2C1CCN1)nc3ccccc31NS(=O)(=O)c4c5ccccc5cc4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	518.6 (M + H)	4.67
2667	 <chem>CC(C)Nc1nc2c(ncn2C1CCN1)nc3ccccc31NS(=O)(=O)c4c5ccccc5cc4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	518.6 (M + H)	4.90
2668	 <chem>CC(C)Nc1nc2c(ncn2C1CCN1)nc3ccccc31NS(=O)(=O)c4c5ccccc5c(N(C)C)c4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	561.6 (M + H)	4.64

2669	 <chem>CC(C)(C)Nc1nc2c(ncn2C1CCNCC3CCCCC3NS(=O)(=O)c4ccccc4F)c3ccccc13</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	500.8 (M + H)	4.73
2670	 <chem>CC(C)(C)Nc1nc2c(ncn2C1CCNCC3CCCCC3NS(=O)(=O)c4ccc(F)cc4)c3ccccc13</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	500.8 (M + H)	4.74
2671	 <chem>CC(C)(C)Nc1nc2c(ncn2C1CCNCC3CCCCC3NS(=O)(=O)c4ccccc4Cl)c3ccccc13</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	516.6 (M + H)	4.89
2672	 <chem>CC(C)(C)Nc1nc2c(ncn2C1CCNCC3CCCCC3NS(=O)(=O)c4cccc(Cl)c4)c3ccccc13</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	516.6 (M + H)	4.93
2673	 <chem>CC(C)(C)Nc1nc2c(ncn2C1CCNCC3CCCCC3NS(=O)(=O)c4cccc(Br)c4)c3ccccc13</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	560.0 (M + H)	4.89
2674	 <chem>CC(C)(C)Nc1nc2c(ncn2C1CCNCC3CCCCC3NS(=O)(=O)c4cc(OC)cc(OC)c4)c3ccccc13</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	542.8 (M + H)	4.76

2675	 <chem>CC1(C)NC2=NC3=CC=CC=C3N=C2N1CC4CCCCC4NS(=O)(=O)c5ccccc5OC(F)(F)F</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	566.6 (M + H)	5.03
2676	 <chem>CC1(C)NC2=NC3=CC=CC=C3N=C2N1CC4CCCCC4NS(=O)(=O)c5ccccc5C(F)(F)F</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	550.8 (M + H)	4.96
2677	 <chem>CC1(C)NC2=NC3=CC=CC=C3N=C2N1CC4CCCCC4NS(=O)(=O)c5ccc(cc5)C(C)(C)C</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	538.8 (M + H)	5.25
2678	 <chem>CC1(C)NC2=NC3=CC=CC=C3N=C2N1CC4CCCCC4NS(=O)(=O)c5ccsc5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	488.6 (M + H)	4.67
2679	 <chem>CC1(C)NC2=NC3=CC=CC=C3N=C2N1CC4CCCCC4NS(=O)(=O)c5ccccc5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	482.4 (M + H)	4.71
2680	 <chem>CC1(C)NC2=NC3=CC=CC=C3N=C2N1CC4CCCCC4NS(=O)(=O)c5ccc(Cl)cc5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	516.6 (M + H)	4.95



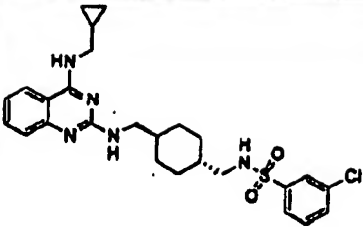
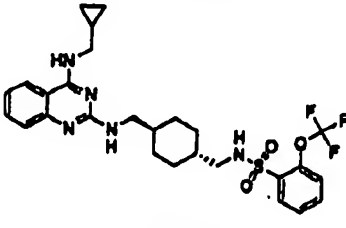
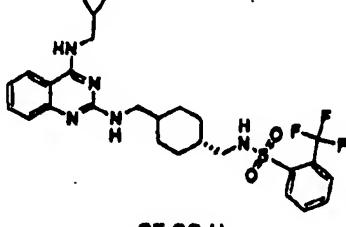
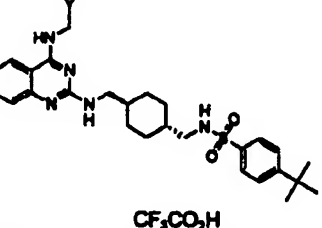
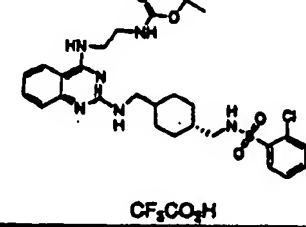
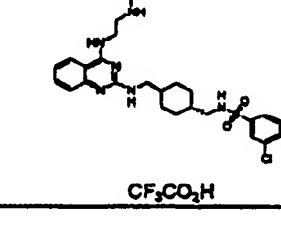
Table 1			
2687	 <chem>CC(C)(C)Nc1nc2c(ncn2C1CCCCC1NS(=O)(=O)c3ccccc3)c3ccccc13</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	532.6 (M + H)	5.01
2688	 <chem>CC(C)(C)Nc1nc2c(ncn2C1CCCCC1NS(=O)(=O)c3ccccc3)c3ccccc13</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	532.6 (M + H)	5.04
2689	 <chem>CC(C)(C)Nc1nc2c(ncn2C1CCCCC1NS(=O)(=O)c3ccc(N(C)C)cc3)c3ccccc13</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	575.8 (M + H)	4.75
2690	 <chem>C1CC1Nc2nc3c(ncn3C1CCCCC1NS(=O)(=O)c4ccccc4F)c3ccccc13</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	484.6 (M + H)	4.51
2691	 <chem>C1CC1Nc2nc3c(ncn3C1CCCCC1NS(=O)(=O)c4ccccc4Cl)c3ccccc13</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	500.8 (M + H)	4.59
2692	 <chem>C1CC1Nc2nc3c(ncn3C1CCCCC1NS(=O)(=O)c4ccccc4Cl)c3ccccc13</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	500.8 (M + H)	4.71

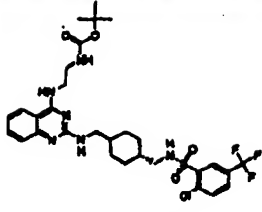
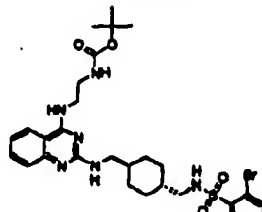
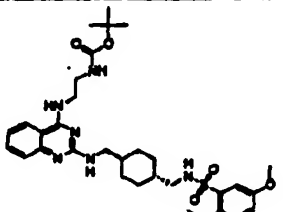
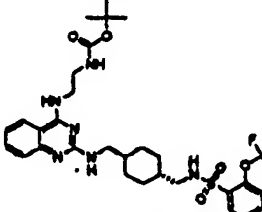
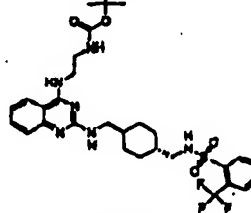
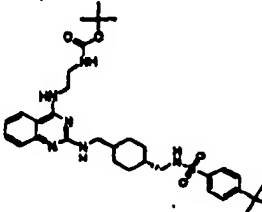
2693	 <chem>BrC1=CC=C(C=C1)S(=O)(=O)N[C@H]2CCCC[C@H]2CN3C=NC4=C(N3)C=CC=C4C5CC5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	544.6 (M + H)	4.63
2694	 <chem>COc1cc(OC)cc(S(=O)(=O)N[C@H]2CCCC[C@H]2CN3C=NC4=C(N3)C=CC=C4C5CC5)c1</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	526.8 (M + H)	4.55
2695	 <chem>FC(F)(F)c1ccccc1S(=O)(=O)N[C@H]2CCCC[C@H]2CN3C=NC4=C(N3)C=CC=C4C5CC5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	550.6 (M + H)	4.79
2696	 <chem>FC(F)(F)c1ccccc1S(=O)(=O)N[C@H]2CCCC[C@H]2CN3C=NC4=C(N3)C=CC=C4C5CC5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	534.6 (M + H)	4.69
2697	 <chem>CC(C)(C)c1ccc(S(=O)(=O)N[C@H]2CCCC[C@H]2CN3C=NC4=C(N3)C=CC=C4C5CC5)cc1</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	522.4 (M + H)	5.03
2698	 <chem>c1ccsc1S(=O)(=O)N[C@H]2CCCC[C@H]2CN3C=NC4=C(N3)C=CC=C4C5CC5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	472.8 (M + H)	4.43

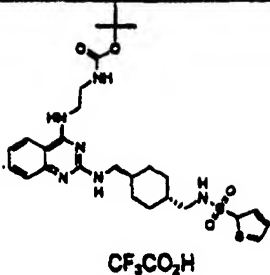
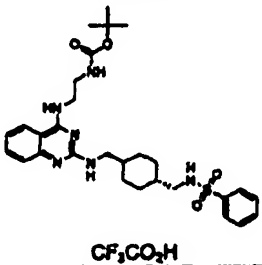
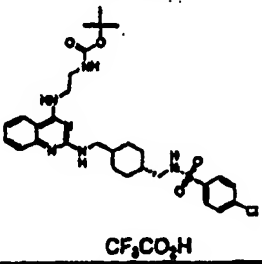
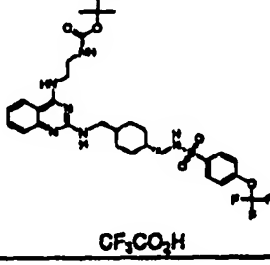
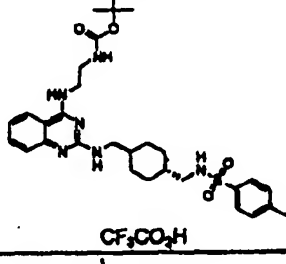
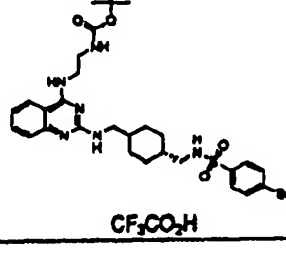
2699	 <chem>C1CCN1c2nc3c(ncn3C4CCCCC4NS(=O)(=O)c5ccccc5)c6ccccc26</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	466.6 (M + H)	4.50
2700	 <chem>C1CCN1c2nc3c(ncn3C4CCCCC4NS(=O)(=O)c5ccc(OC(F)(F)F)cc5)c6ccccc26</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	550.6 (M + H)	4.87
2701	 <chem>C1CCN1c2nc3c(ncn3C4CCCCC4NS(=O)(=O)c5ccc(C)cc5)c6ccccc26</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	480.6 (M + H)	4.65
2702	 <chem>C1CCN1c2nc3c(ncn3C4CCCCC4NS(=O)(=O)c5ccc(Br)cc5)c6ccccc26</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	544.6 (M + H)	4.75
2703	 <chem>C1CCN1c2nc3c(ncn3C4CCCCC4NS(=O)(=O)c5cc(Cl)cc(Cl)c5)c6ccccc26</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	534.6 (M + H)	4.90
2704	 <chem>C1CCN1c2nc3c(ncn3C4CCCCC4NS(=O)(=O)c5cc(OC(F)(F)F)cc(Br)c5)c6ccccc26</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	628.6 (M + H)	5.08

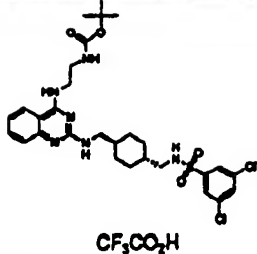
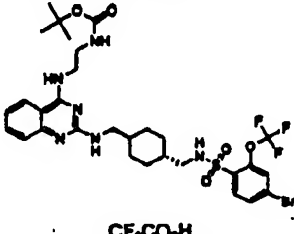
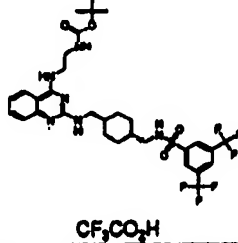
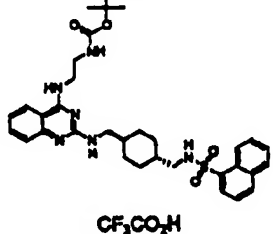
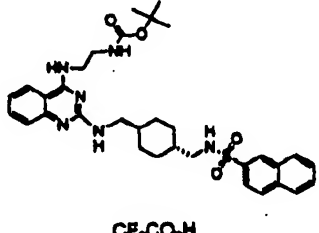
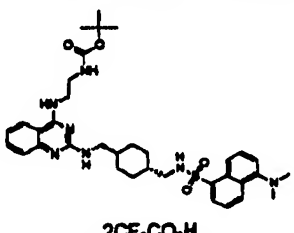


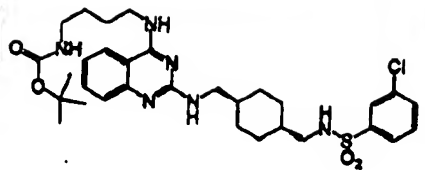
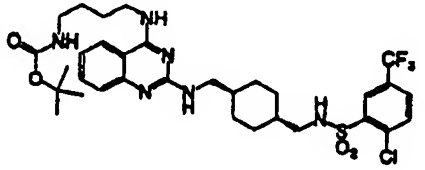
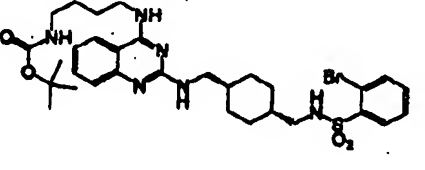
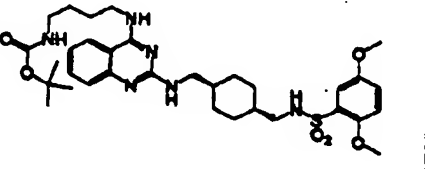
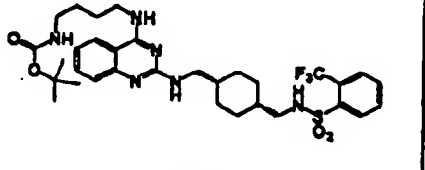
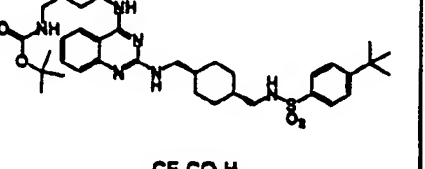
2705	 <chem>CC1(C)NCC2=NC3=CC=CC=C3N(C2)N(C1)CC4=CC=CC=C4S(=O)(=O)C5=CC=C(C=C5)C(F)(F)F</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	602.6 (M + H)	5.10
2706	 <chem>CC1(C)NCC2=NC3=CC=CC=C3N(C2)N(C1)CC4=CC=CC=C4S(=O)(=O)C5=CC=C(C=C5)C(F)(F)F</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	516.8 (M + H)	4.71
2707	 <chem>CC1(C)NCC2=NC3=CC=CC=C3N(C2)N(C1)CC4=CC=CC=C4S(=O)(=O)C5=CC6=CC=CC=C6C=C5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	516.8 (M + H)	4.81
2708	 <chem>CC1(C)NCC2=NC3=CC=CC=C3N(C2)N(C1)CC4=CC=CC=C4S(=O)(=O)C5=CC=C(C=C5)C</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	559.6 (M + H)	4.50
2709	 <chem>CC1(C)NCC2=NC3=CC=CC=C3N(C2)N(C1)CC4=CC=CC=C4S(=O)(=O)C5=CC=CC=C5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	498.8 (M + H)	4.64
2710	 <chem>CC1(C)NCC2=NC3=CC=CC=C3N(C2)N(C1)CC4=CC=CC=C4S(=O)(=O)C5=CC=C(C=C5)F</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	498.8 (M + H)	4.73

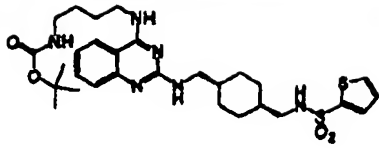
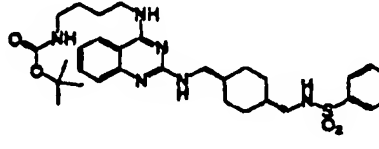
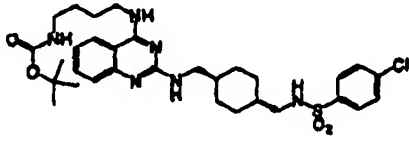
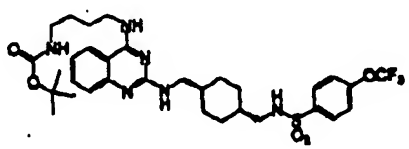
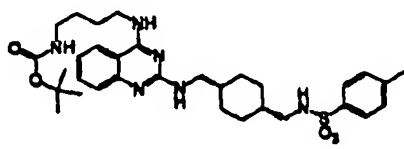
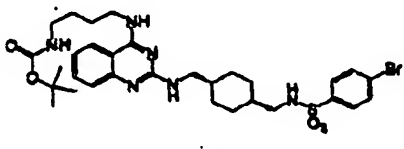
2711	 <chem>Clc1ccc(cc1)S(=O)(=O)N[C@H]2CCCC[C@H]2CNc3nc4ccccc4n3CNC3CC3</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	514.8 (M + H)	4.87
2712	 <chem>COc1ccc(cc1)S(=O)(=O)N[C@H]2CCCC[C@H]2CNc3nc4ccccc4n3CNC3CC3</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	564.6 (M + H)	4.93
2713	 <chem>Cc1ccc(cc1)S(=O)(=O)N[C@H]2CCCC[C@H]2CNc3nc4ccccc4n3CNC3CC3</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	548.6 (M + H)	4.87
2714	 <chem>CC(C)(C)c1ccc(cc1)S(=O)(=O)N[C@H]2CCCC[C@H]2CNc3nc4ccccc4n3CNC3CC3</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	536.6 (M + H)	5.19
2715	 <chem>Clc1ccc(cc1)S(=O)(=O)N[C@H]2CCCC[C@H]2CNc3nc4ccccc4n3CNC(CCCOC(C)(C)C)C</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	603.8 (M + H)	4.76
2716	 <chem>Clc1ccc(cc1)S(=O)(=O)N[C@H]2CCCC[C@H]2CNc3nc4ccccc4n3CNC(CCCOC(C)(C)C)C</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	603.4 (M + H)	4.87

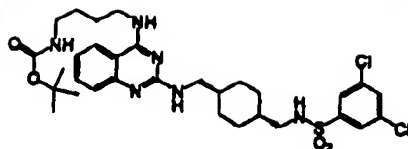
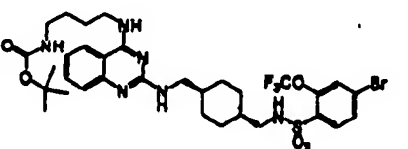
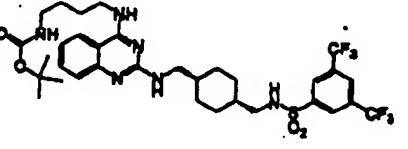
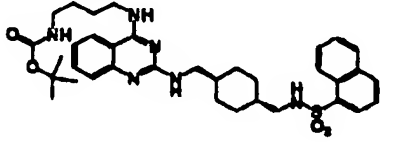
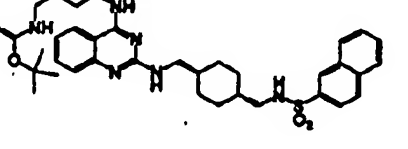
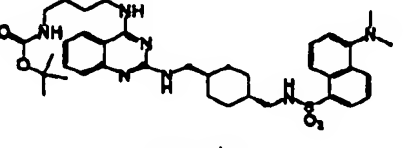
2717	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	671.6 (M + H)	5.05
2718	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	647.6 (M + H)	4.79
2719	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	629.8 (M + H)	4.67
2720	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	653.8 (M + H)	4.91
2721	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	637.8 (M + H)	4.85
2722	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	625.8 (M + H)	5.14

2723	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	575.6 (M + H)	4.63
2724	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	569.8 (M + H)	4.66
2725	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	603.8 (M + H)	4.88
2726	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	653.8 (M + H)	5.01
2727	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	583.8 (M + H)	4.77
2728	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	647 (M + H)	4.92

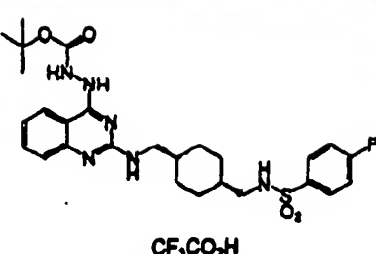
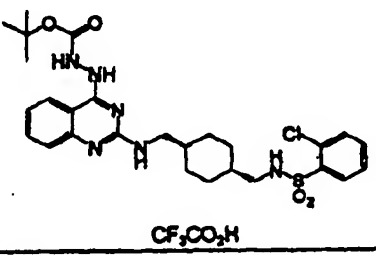
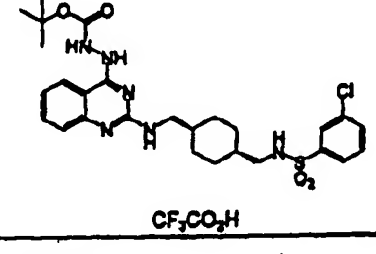
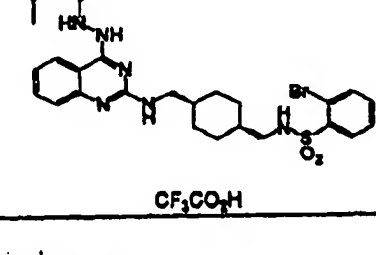
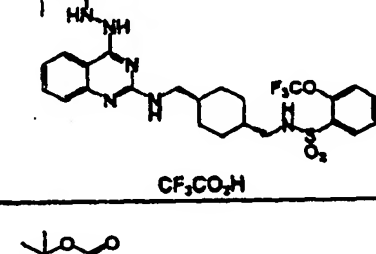
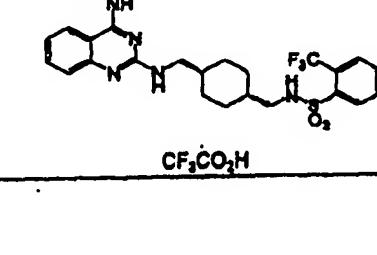
2729	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	637.8 (M + H)	5.13
2730	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	731.6 (M + H)	5.19
2731	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	705.8 (M + H)	5.22
2732	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	619.8 (M + H)	4.91
2733	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	619.8 (M + H)	4.93
2734	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	663.0 (M + H)	4.67

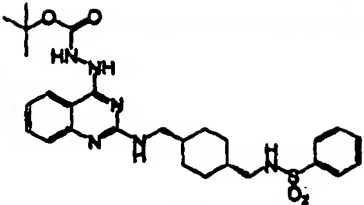
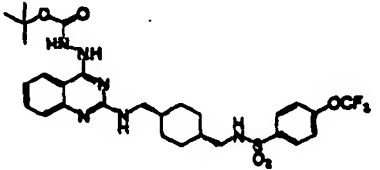
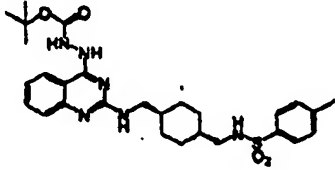
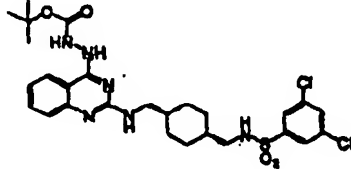
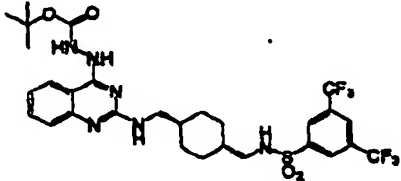
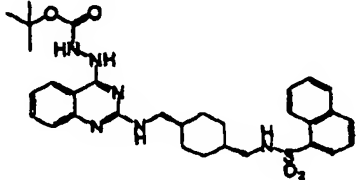
2735	 <chem>CC1(C)OC(=O)N1C2=CC=C3C(=N2)N(CCN3C4CCCCC4CSC(=O)c5ccc(Cl)cc5)C6=CC=CC=C6</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	631.8 (M + H)	5.01
2736	 <chem>CC1(C)OC(=O)N1C2=CC=C3C(=N2)N(CCN3C4CCCCC4CSC(=O)c5ccc(Cl)c(C(F)(F)F)c5)C6=CC=CC=C6</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	699.0 (M + H)	5.19
2737	 <chem>CC1(C)OC(=O)N1C2=CC=C3C(=N2)N(CCN3C4CCCCC4CSC(=O)c5ccc(Br)cc5)C6=CC=CC=C6</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	675.8 (M + H)	4.95
2738	 <chem>CC1(C)OC(=O)N1C2=CC=C3C(=N2)N(CCN3C4CCCCC4CSC(=O)c5cc(OC)cc(OC)c5)C6=CC=CC=C6</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	657.8 (M + H)	4.81
2739	 <chem>CC1(C)OC(=O)N1C2=CC=C3C(=N2)N(CCN3C4CCCCC4CSC(=O)c5ccc(C(F)(F)F)cc5)C6=CC=CC=C6</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	665.8 (M + H)	4.97
2740	 <chem>CC1(C)OC(=O)N1C2=CC=C3C(=N2)N(CCN3C4CCCCC4CSC(=O)c5ccc(C(C)(C)C)cc5)C6=CC=CC=C6</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	653.8 (M + H)	5.27

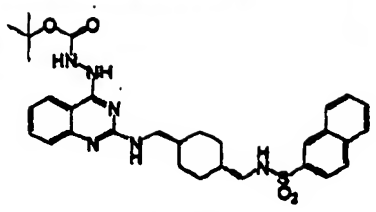
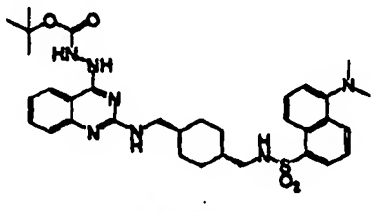
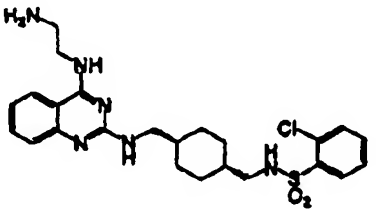
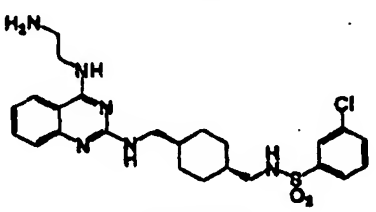
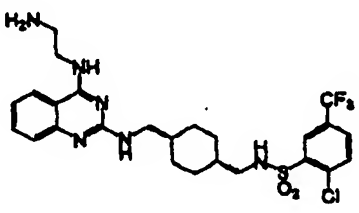
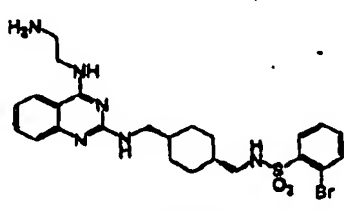
2741	 <chem>CC1(C)OC(=O)N1c2nc3c(nc2)nc(NCCCCc4ccccc4)nc3NCCCCc5ccccc5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	603.4 (M + H)	4.77
2742	 <chem>CC1(C)OC(=O)N1c2nc3c(nc2)nc(NCCCCc4ccccc4)nc3NCCCCc5ccccc5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	597.8 (M + H)	4.79
2743	 <chem>CC1(C)OC(=O)N1c2nc3c(nc2)nc(NCCCCc4ccccc4)nc3NCCCCc5ccc(Cl)cc5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	631.8 (M + H)	5.02
2744	 <chem>CC1(C)OC(=O)N1c2nc3c(nc2)nc(NCCCCc4ccccc4)nc3NCCCCc5ccc(OC(F)(F)F)cc5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	681.8 (M + H)	5.14
2745	 <chem>CC1(C)OC(=O)N1c2nc3c(nc2)nc(NCCCCc4ccccc4)nc3NCCCCc5ccc(C)cc5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	611.8 (M + H)	4.93
2746	 <chem>CC1(C)OC(=O)N1c2nc3c(nc2)nc(NCCCCc4ccccc4)nc3NCCCCc5ccc(Br)cc5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	675.0 (M + H)	5.05

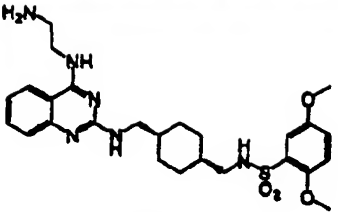
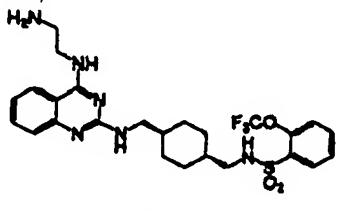
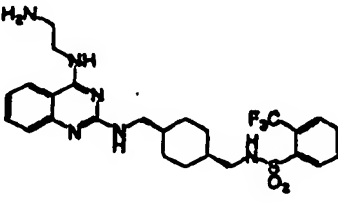
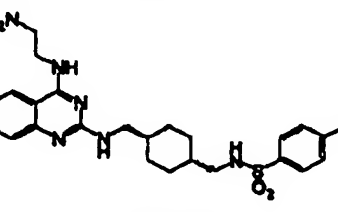
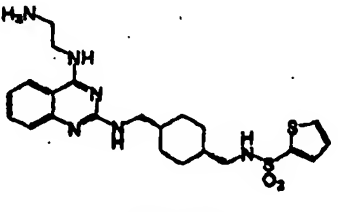
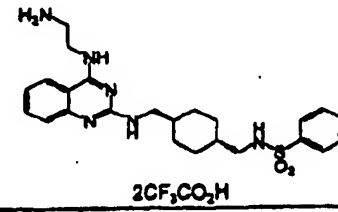
2747	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	665.8 (M + H)	5.29
2748	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	759.6 (M + H)	5.31
2749	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	733.8 (M + H)	5.36
2750	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	647.8 (M + H)	5.05
2751	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	647.8 (M + H)	5.08
2752	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	691.0 (M + H)	4.89

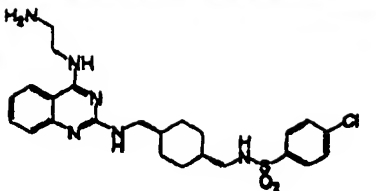
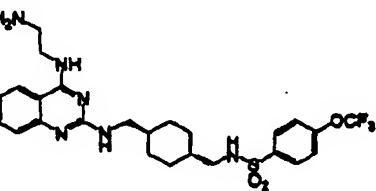
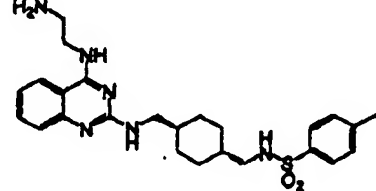
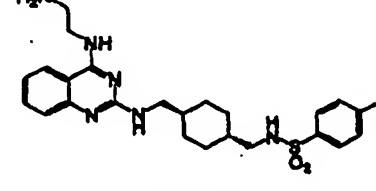
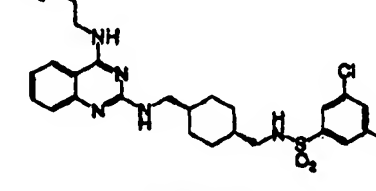
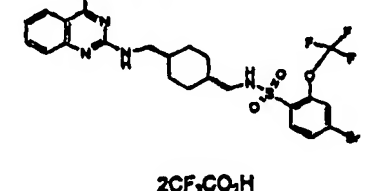


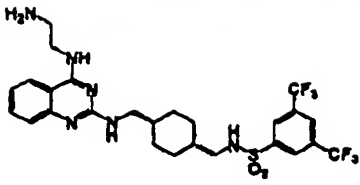
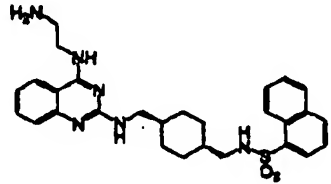
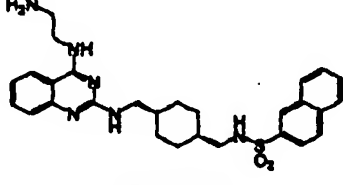
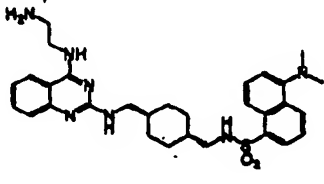
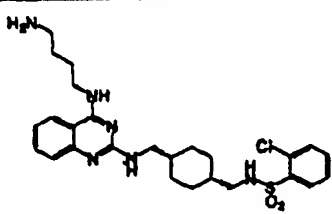
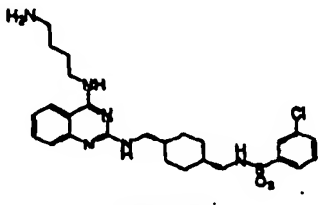
2753	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	559.6 (M + H)	4.51
2754	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	575.6 (M + H)	4.57
2755	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	575.6 (M + H)	4.69
2756	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	619.6 (M + H)	4.63
2757	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	625.8 (M + H)	4.72
2758	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	609.8 (M + H)	4.67

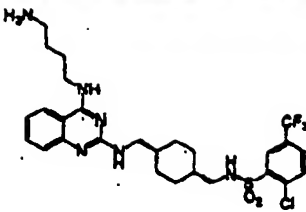
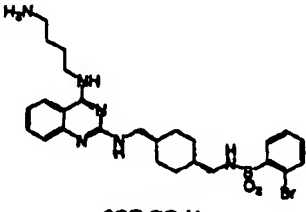
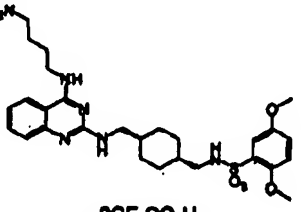
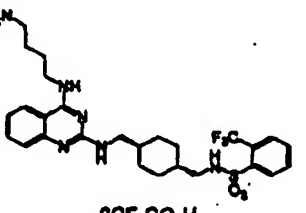
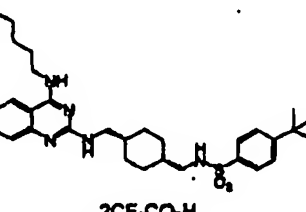
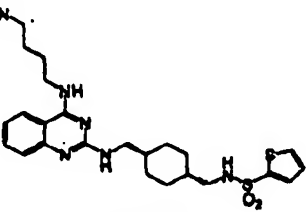
2759	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	541.8 (M + H)	4.45
2760	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	625.8 (M + H)	4.38
2761	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	555.8 (M + H)	4.57
2762	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	609.8 (M + H)	4.94
2763	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	677.8 (M + H)	5.05
2764	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	591.6 (M + H)	4.73

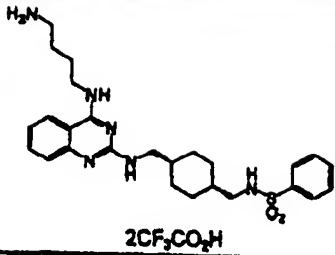
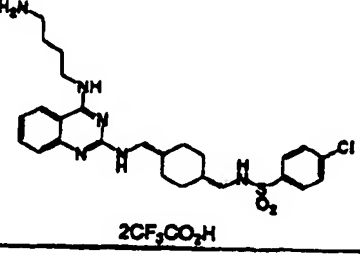
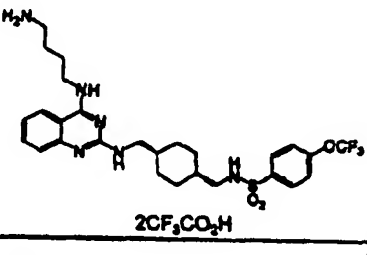
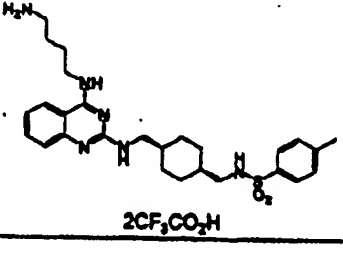
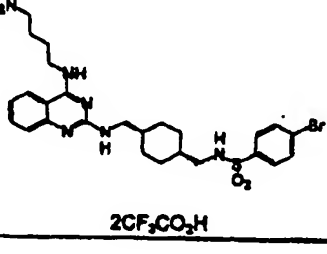
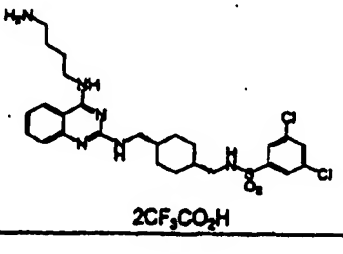
2765	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	591.6 (M + H)	4.75
2766	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	635.0 (M + H)	4.47
2767	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	503.6 (M + H)	3.83
2768	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	503.6 (M + H)	3.99
2769	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	571.6 (M + H)	4.16
2770	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	547.6 (M + H)	3.85

2771	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	529.6 (M + H)	3.75
2772	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	553.8 (M + H)	3.99
2773	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	537.6 (M + H)	3.93
2774	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	525.8 (M + H)	4.22
2775	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	475.6 (M + H)	3.64
2776	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	469.6 (M + H)	3.71

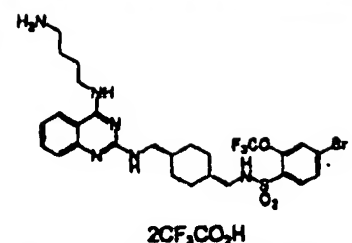
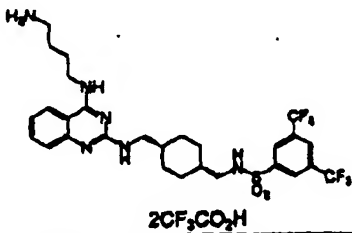
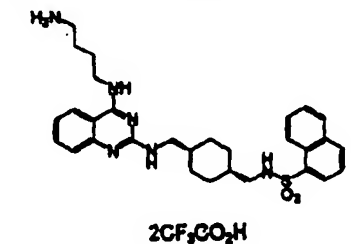
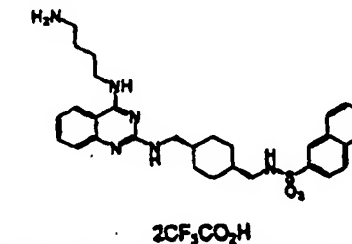
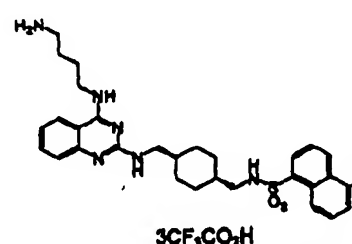
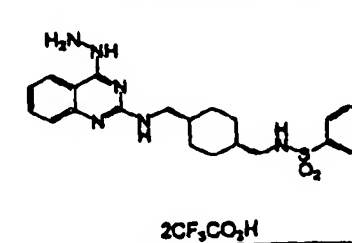
2777	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	503.6 (M + H)	3.97
2778	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	553.8 (M + H)	4.17
2779	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	483.4 (M + H)	3.87
2780	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	547.6 (M + H)	4.04
2781	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	537.4 (M + H)	4.23
2782	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	631.6 (M + H)	4.23

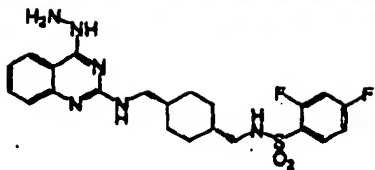
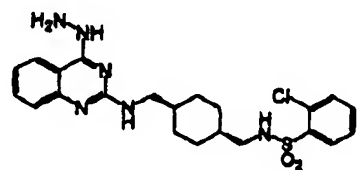
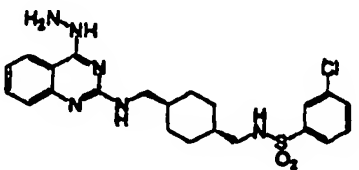
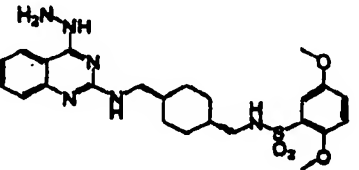
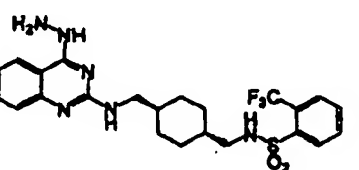
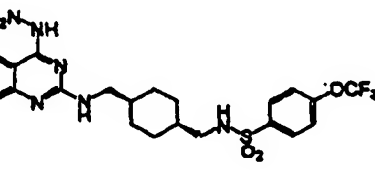
2783	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	605.8 (M + H)	4.41
2784	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	519.6 (M + H)	4.01
2785	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	519.6 (M + H)	4.07
2786	 3CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	562.6 (M + H)	3.77
2787	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	531.6 (M + H)	3.90
2788	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	531.6 (M + H)	4.04

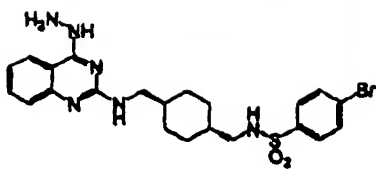
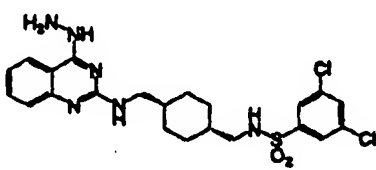
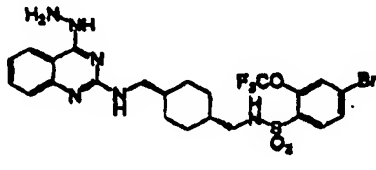
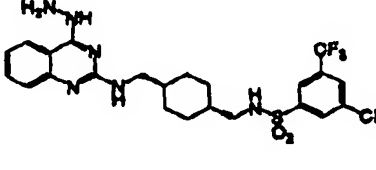
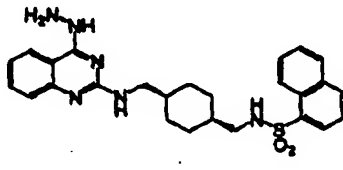
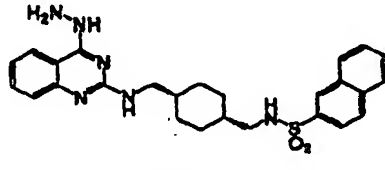
SI-015			
2789	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	599.6 (M + H)	4.24
2790	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	575.0 (M + H)	3.95
2791	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	557.6 (M + H)	3.86
2792	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	565.6 (M + H)	4.03
2793	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	554 (M + H)	4.29
2794	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	503.6 (M + H)	3.78

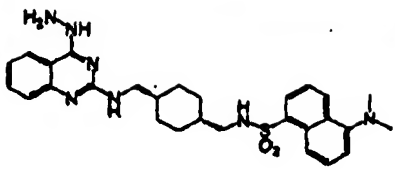
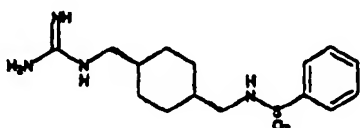
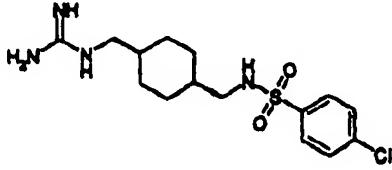
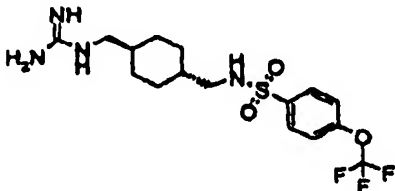
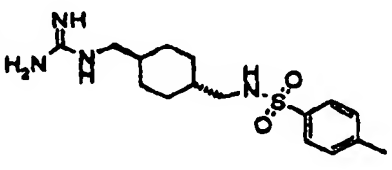
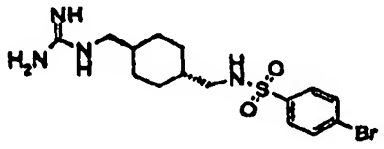
2795	 <chem>NCCCNc1nc2ccccc2n1CNC3CCCCC3NC(=O)c4ccccc4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	497.6 (M + H)	3.83
2796	 <chem>NCCCNc1nc2ccccc2n1CNC3CCCCC3NC(=O)c4ccc(Cl)cc4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	531.6 (M + H)	4.05
2797	 <chem>NCCCNc1nc2ccccc2n1CNC3CCCCC3NC(=O)c4ccc(OC(F)(F)F)cc4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	582.0 (M + H)	4.23
2798	 <chem>NCCCNc1nc2ccccc2n1CNC3CCCCC3NC(=O)c4ccc(C)cc4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	511 (M + H)	3.95
2799	 <chem>NCCCNc1nc2ccccc2n1CNC3CCCCC3NC(=O)c4ccc(Br)cc4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	575.6 (M + H)	4.10
2800	 <chem>NCCCNc1nc2ccccc2n1CNC3CCCCC3NC(=O)c4cc(Cl)c(Cl)cc4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	565.0 (M + H)	4.32

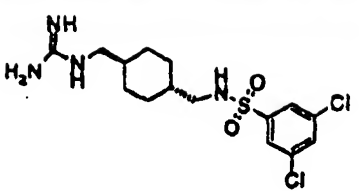
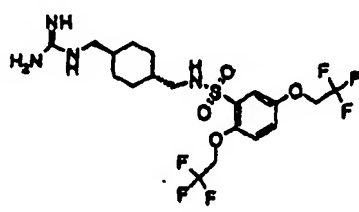
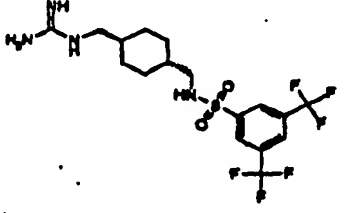
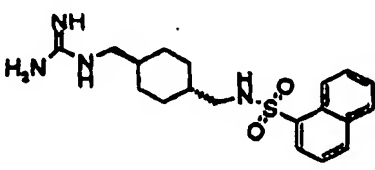
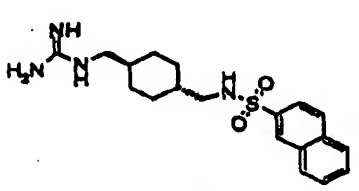
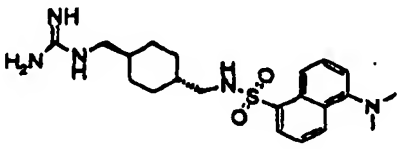


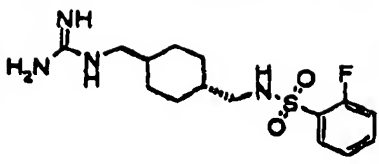
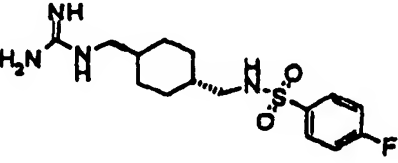
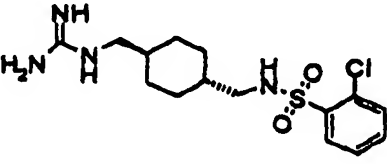
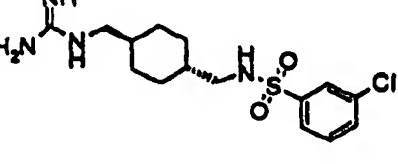
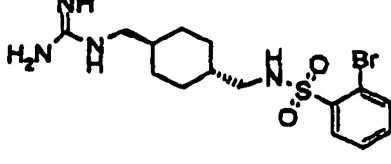
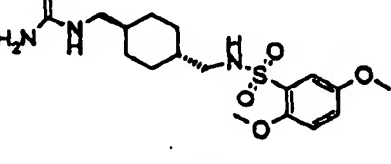
2801	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	659.6 (M + H)	4.35
2802	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	634.0 (M + H)	4.43
2803	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	547.6 (M + H)	4.09
2804	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	547.6 (M + H)	4.15
2805	 3CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	590.6 (M + H)	3.93
2806	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	459.6 (M + H)	4.07

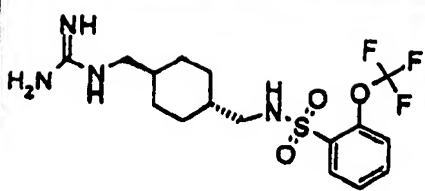
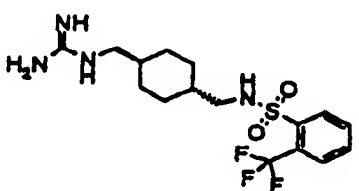
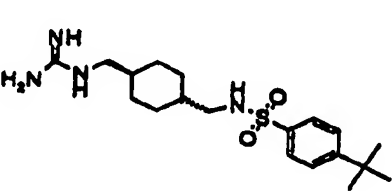
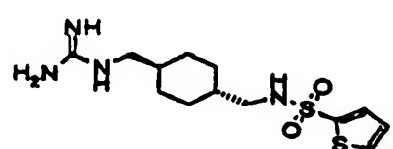
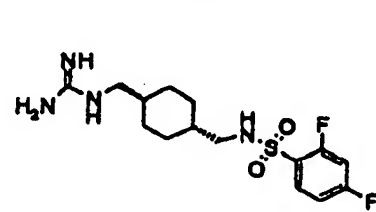
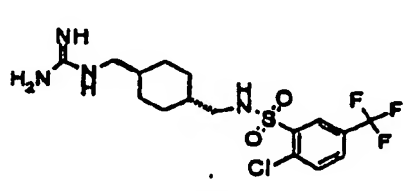
2807	 <chem>Nc1nc2ccccc2n1CNC3CCCCC3CNS(=O)(=O)c4cc(F)cc(F)c4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	477.6 (M + H)	4.07
2808	 <chem>Nc1nc2ccccc2n1CNC3CCCCC3CNS(=O)(=O)c4ccccc4Cl</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	475.6 (M + H)	4.07
2809	 <chem>Nc1nc2ccccc2n1CNC3CCCCC3CNS(=O)(=O)c4ccccc4Cl</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	475.6 (M + H)	4.23
2810	 <chem>Nc1nc2ccccc2n1CNC3CCCCC3CNS(=O)(=O)c4cc(OC)cc(OC)c4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	501.8 (M + H)	4.15
2811	 <chem>Nc1nc2ccccc2n1CNC3CCCCC3CNS(=O)(=O)c4ccccc4C(F)(F)F</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	509.4 (M + H)	4.27
2812	 <chem>Nc1nc2ccccc2n1CNC3CCCCC3CNS(=O)(=O)c4ccc(OC(F)(F)F)cc4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	525.6 (M + H)	4.37

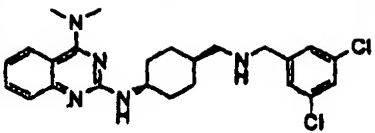
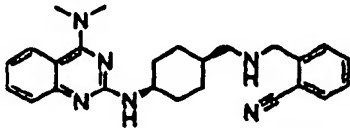
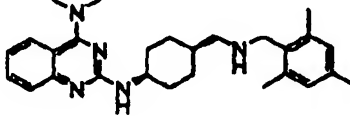
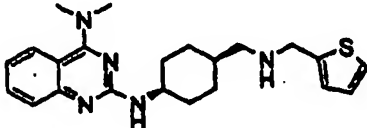
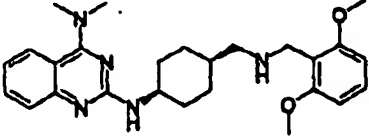
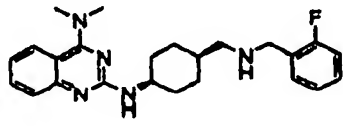
2813	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	519.6 (M + H)	4.25
2814	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	509.4 (M + H)	4.49
2815	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	603.0 (M + H)	4.60
2816	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	577.6 (M + H)	4.72
2817	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	491 (M + H)	4.31
2818	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	491.6 (M + H)	4.33

2819	 <chem>Cc1ccccc1S(=O)(=O)NCC2CCCCC2CNc3nc4ccccc4n3C(=N)N</chem> $3\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	534.6 (M + H)	4.01
2820	 <chem>Nc1ccccc1S(=O)(=O)NCC2CCCCC2NC(=N)N</chem> $2\text{HCl}$	325.4 (M + H)	3.91
2821	 <chem>Clc1ccc(cc1)S(=O)(=O)NCC2CCCCC2NC(=N)N</chem> $2\text{HCl}$	359.4 (M + H)	4.24
2822	 <chem>COc1ccc(cc1)S(=O)(=O)NCC2CCCCC2NC(=N)N</chem> $2\text{HCl}$	409.4 (M + H)	4.51
2823	 <chem>Cc1ccc(cc1)S(=O)(=O)NCC2CCCCC2NC(=N)N</chem> $2\text{HCl}$	339.6 (M + H)	4.09
2824	 <chem>BrCc1ccc(cc1)S(=O)(=O)NCC2CCCCC2NC(=N)N</chem> $2\text{HCl}$	403.4 (M + H)	4.28

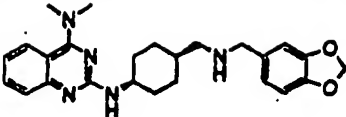
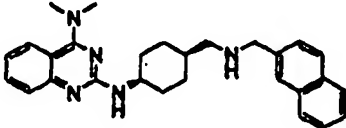
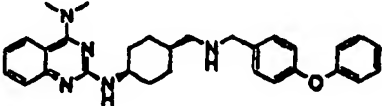
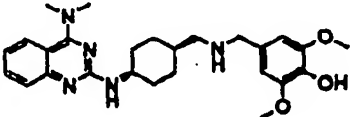
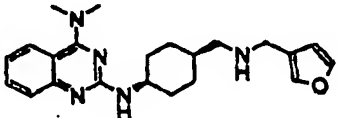
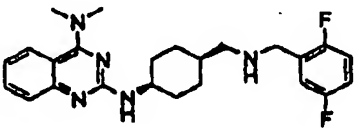
2825	 2HCl	393.0 (M + H)	4.57
2826	 2HCl	521.6 (M + H)	4.69
2827	 2HCl	461.6 (M + H)	4.77
2828	 2HCl	375.4 (M + H)	4.33
2829	 2HCl	375.4 (M + H)	4.39
2830	 2HCl	418.8 (M + H)	4.33

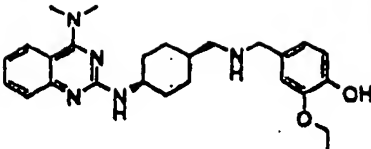
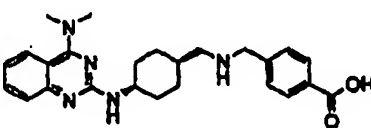
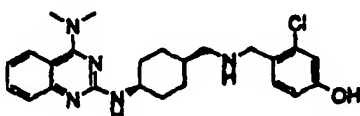
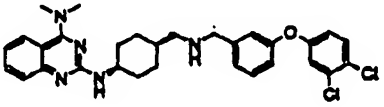
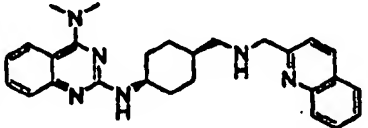
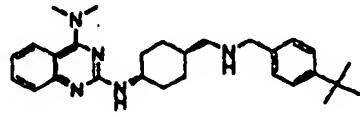
2831	 2HCl	343.4 (M + H)	3.96
2832	 2HCl	343.4 (M + H)	4.03
2833	 2HCl	359.4 (M + H)	4.05
2834	 2HCl	359.4 (M + H)	4.24
2835	 2HCl	403.4 (M + H)	4.07
2836	 2HCl	385.4 (M + H)	4.00

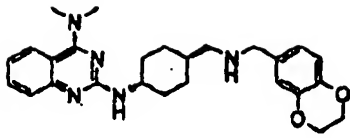
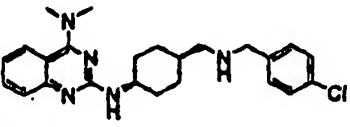
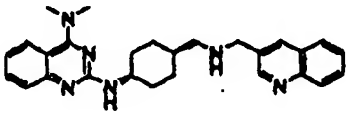
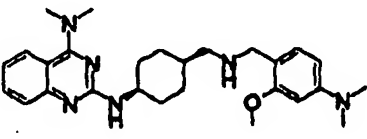
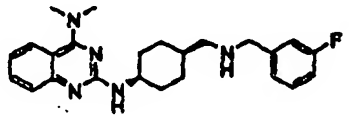
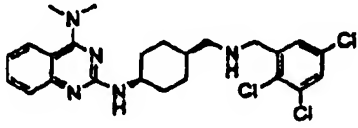
2837	 2HCl	409.4 (M + H)	4.32
2838	 2HCl	393.6 (M + H)	4.23
2839	 2HCl	381.6 (M + H)	4.62
2840	 2HCl	330.8 (M + H)	3.83
2841	 2HCl	361.4 (M + H)	4.05
2842	 2HCl	427.4 (M + H)	4.51

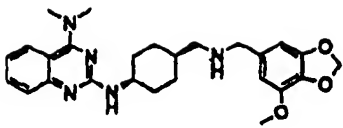
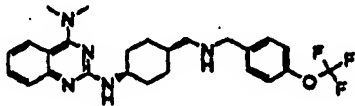
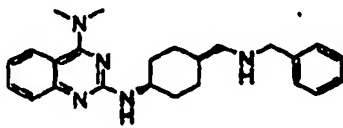
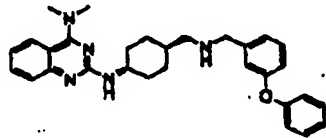
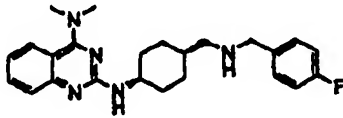
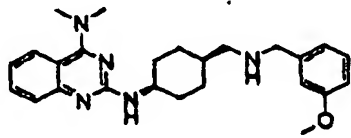
2843	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NCC3CCCCC3NCC4=CC(=C(C=C4)Cl)Cl</chem> $2CF_3CO_2H$	458.4 (M + H)	3.22
2844	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NCC3CCCCC3NCC4=CNC5=CC=CC=C45</chem> $2CF_3CO_2H$	415.4 (M + H)	3.01
2845	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NCC3CCCCC3NCC4=C(C)C(C)=CC4C</chem> $2CF_3CO_2H$	432.6 (M + H)	3.26
2846	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NCC3CCCCC3NCC4=CC=CSC4</chem> $2CF_3CO_2H$	396.2 (M + H)	2.81
2847	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NCC3CCCCC3NCC4=CC(OC)=CC(OC)=C4</chem> $2CF_3CO_2H$	450.0 (M + H)	3.09
2848	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NCC3CCCCC3NCC4=CC=C(F)C=C4</chem> $2CF_3CO_2H$	408.4 (M + H)	2.85

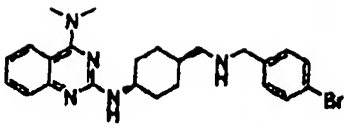
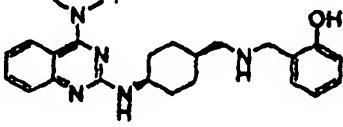
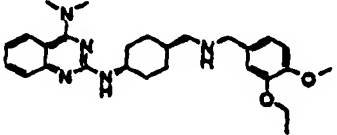
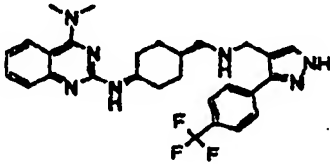
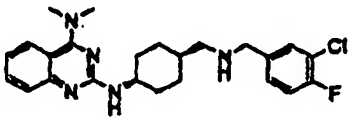
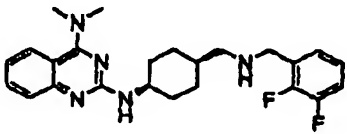


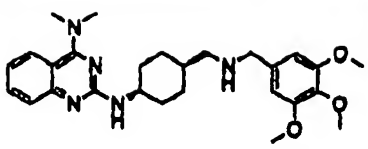
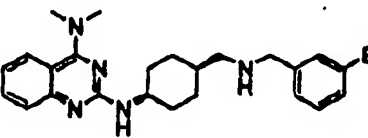
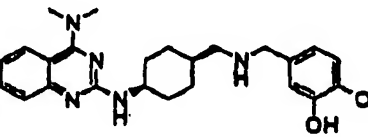
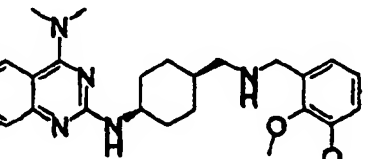
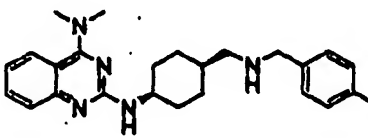
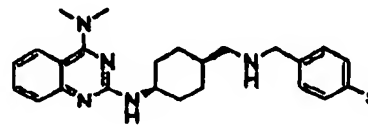
2849	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C3CCCCC3NC4Cc5cc6occc6cc5)cc1</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	434.4 (M + H)	2.89
2850	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C3CCCCC3NC4Cc5ccc6ccccc6c5)cc1</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	440.0 (M + H)	3.20
2851	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C3CCCCC3NC4Cc5ccc(OC6=CC=CC=C6)cc5)cc1</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	482.4 (M + H)	3.43
2852	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C3CCCCC3NC4Cc5cc(OC)c(O)c5)cc1</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	466.4 (M + H)	2.71
2853	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C3CCCCC3NC4Cc5ccoc5)cc1</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	380.2 (M + H)	2.72
2854	 <chem>Fc1cc(F)ccc1CNC2CCCCC2NC3C4=NC=CC=C4N(C)N3</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	426.2 (M + H)	2.91

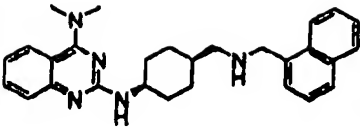
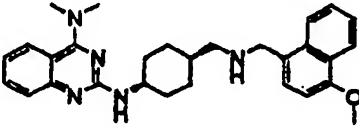
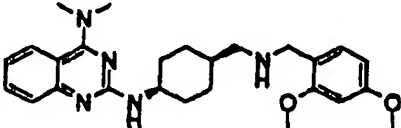
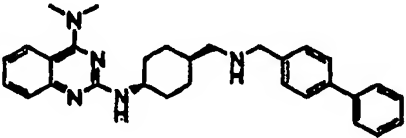
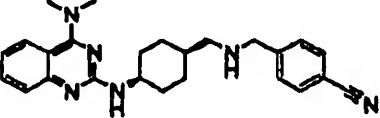
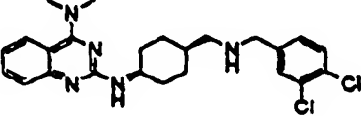
2855	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)CNCC2(CCC2)Nc3nc4ccccc4n3</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	450.0 (M + H)	2.82
2856	 <chem>OC(=O)C1=CC=C(C=C1)NCC2(CCC2)Nc3nc4ccccc4n3</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	434.4 (M + H)	2.69
2857	 <chem>OC1=CC=C(C=C1Cl)NCC2(CCC2)Nc3nc4ccccc4n3</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	440.0 (M + H)	2.85
2858	 <chem>COc1cc(Cl)cc(Cl)c1NCC2(CCC2)Nc3nc4ccccc4n3</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	550.6 (M + H)	3.80
2859	 <chem>C1=CC=C2C(=C1)Nc3ccccc32NCC4(CCC4)Nc5nc6ccccc6n5</chem> $3\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	441.4 (M + H)	3.03
2860	 <chem>CC(C)(C)C1=CC=C(C=C1)NCC2(CCC2)Nc3nc4ccccc4n3</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	446.6 (M + H)	3.41

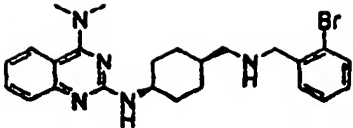
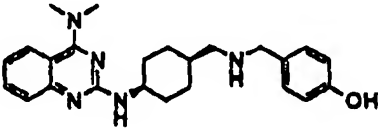
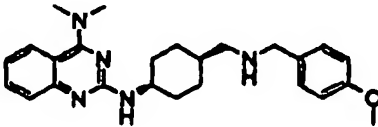
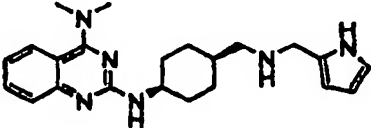
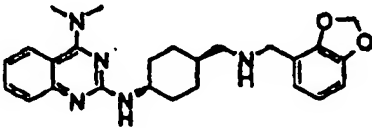
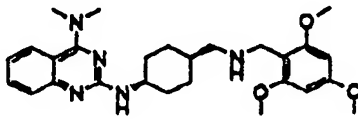
2861	 $2CF_3CO_2H$	448.4 (M + H)	2.91
2862	 $2CF_3CO_2H$	424.2 (M + H)	3.05
2863	 $3CF_3CO_2H$	441.4 (M + H)	2.68
2864	 $3CF_3CO_2H$	463.4 (M + H)	2.76
2865	 $2CF_3CO_2H$	408.4 (M + H)	2.91
2866	 $2CF_3CO_2H$	492.2 (M + H)	3.30

2867	 <chem>CN(C)c1nc2c(nc3ccccc13)nc(NCc4ccc(OC)cc4)cc2Cc5ccc(NCc6ccc(OC)cc6)cc5</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	464.2 (M + H)	2.93
2868	 <chem>CN(C)c1nc2c(nc3ccccc13)nc(NCc4ccc(OC(F)(F)F)cc4)cc2Cc5ccc(NCc6ccc(OC)cc6)cc5</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	474.4 (M + H)	3.27
2869	 <chem>CN(C)c1nc2c(nc3ccccc13)nc(NCc4ccc(NCc5ccccc5)cc4)cc2Cc6ccc(NCc7ccc(OC)cc7)cc6</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	390.6 (M + H)	2.88
2870	 <chem>CN(C)c1nc2c(nc3ccccc13)nc(NCc4ccc(NCc5ccccc5)cc4)cc2Cc6ccc(NCc7ccc(Oc8ccccc8)cc7)cc6</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	482.2 (M + H)	3.43
2871	 <chem>CN(C)c1nc2c(nc3ccccc13)nc(NCc4ccc(NCc5ccc(F)cc5)cc4)cc2Cc6ccc(NCc7ccc(OC)cc7)cc6</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	408.4 (M + H)	2.91
2872	 <chem>CN(C)c1nc2c(nc3ccccc13)nc(NCc4ccc(NCc5ccc(OC)cc5)cc4)cc2Cc6ccc(NCc7ccc(OC)cc7)cc6</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	420.4 (M + H)	2.91

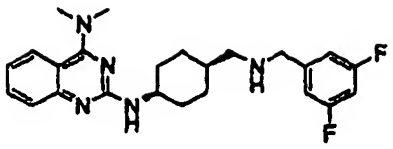
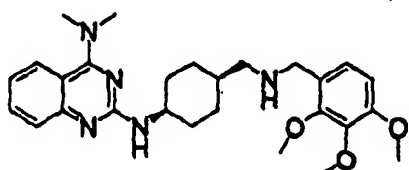
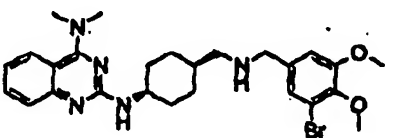
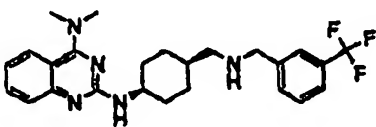
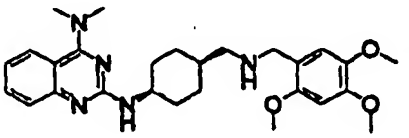
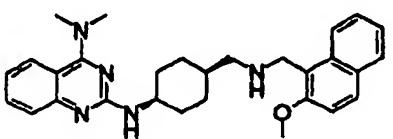
2873	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3NC4=CC=C(Br)C=C4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	468.2 (M + H)	3.09
2874	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3NC4=CC=C(O)C=C4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	406.4 (M + H)	2.80
2875	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3NC4=CC=C(OC)C=C4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	464.2 (M + H)	2.97
2876	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3NC4=CC=C(C(F)(F)F)C=C4</chem> $3\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	524.6 (M + H)	3.12
2877	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3NC4=CC=C(F)C(=C4)Cl</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	442.4 (M + H)	3.10
2878	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3NC4=CC=C(F)C(=C4)F</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	426.2 (M + H)	2.90

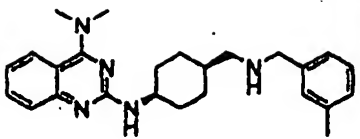
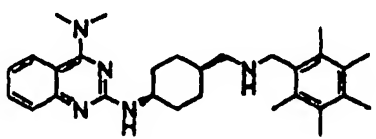
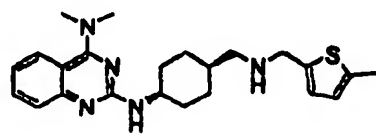
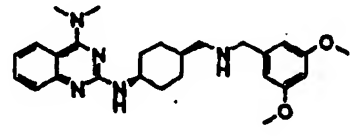
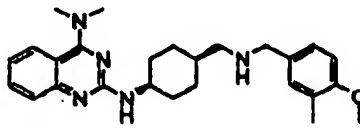
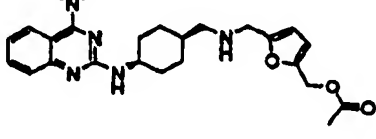
2879	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3NCc4cc(OC)c(OC)c(OC)c4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	480.2 (M + H)	2.89
2880	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3NCc4ccc(Br)cc4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	468.2 (M + H)	3.07
2881	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3NCc4cc(O)c(O)cc4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	422.4 (M + H)	2.61
2882	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3NCc4cc(OC)c(OC)cc4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	450.0 (M + H)	2.93
2883	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3NCc4ccc(C)cc4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	404.6 (M + H)	3.01
2884	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3NCc4ccc(F)cc4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	436.4 (M + H)	3.08

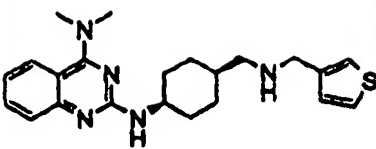
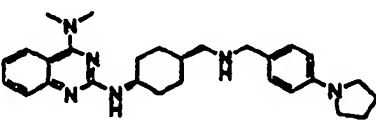
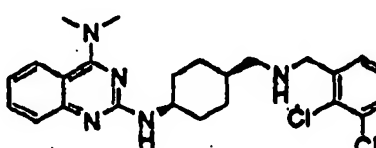
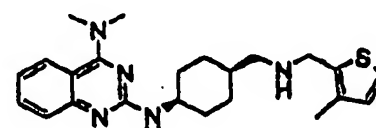
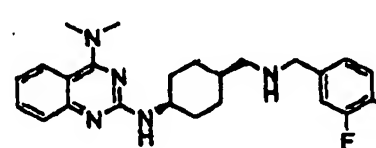
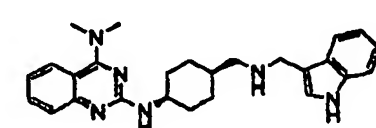
2885	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3NC4c5ccccc5cc4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	440.0 (M + H)	3.18
2886	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3NC4C=CC(OC)=CC4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	470.4 (M + H)	3.25
2887	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3NC4C=CC(OC)=CC(OC)=C4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	450.0 (M + H)	3.01
2888	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3NC4C=CC=C(C=C4)c5ccccc5</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	466.4 (M + H)	3.40
2889	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3NC4C=CC=C(C=C4)C#N</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	415.4 (M + H)	2.83
2890	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3NC4C=CC(=C(C=C4)Cl)Cl</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	458.4 (M + H)	3.25

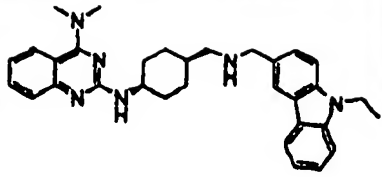
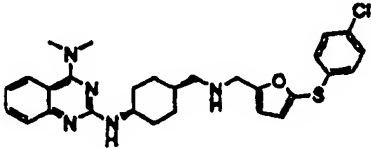
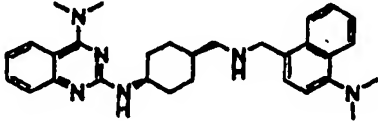
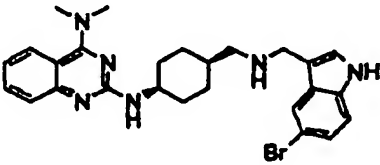
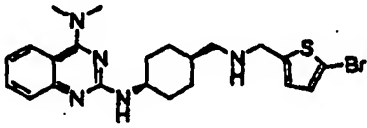
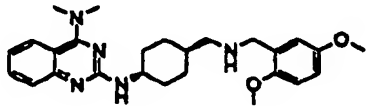
2891	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)C=CC=C2C3=CC=CC=C3N3CCCCC3NCC4=CC=C(C=C4)Br</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	468.2 (M + H)	3.00
2892	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)C=CC=C2C3=CC=CC=C3N3CCCCC3NCC4=CC=C(C=C4)O</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	406.4 (M + H)	2.66
2893	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)C=CC=C2C3=CC=CC=C3N3CCCCC3NCC4=CC=C(C=C4)OC</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	420.4 (M + H)	2.92
2894	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)C=CC=C2C3=CC=CC=C3N3CCCCC3NCC4=CN=C5C=CC=CC5=N4</chem> $3\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	379.4 (M + H)	2.71
2895	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)C=CC=C2C3=CC=CC=C3N3CCCCC3NCC4=CC5=C(C=C4)OC5C=C6C=CC=CC6</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	434.4 (M + H)	2.87
2896	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)C=CC=C2C3=CC=CC=C3N3CCCCC3NCC4=CC(OC)=C(OC)C(OC)=C4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	480.2 (M + H)	3.17

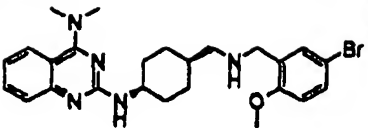
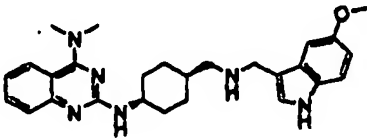
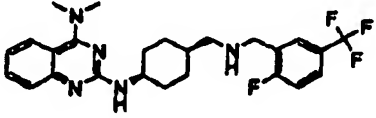
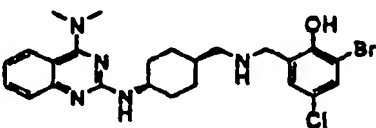
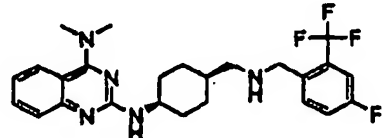
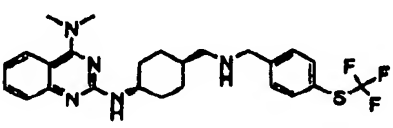


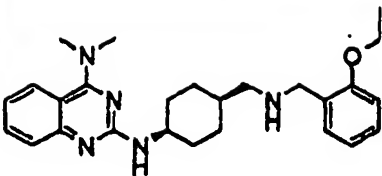
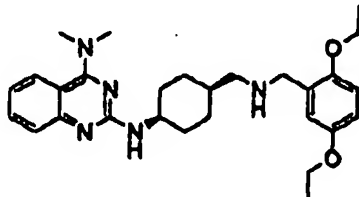
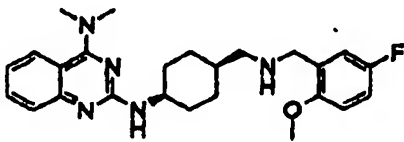
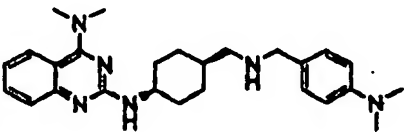
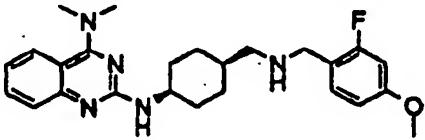
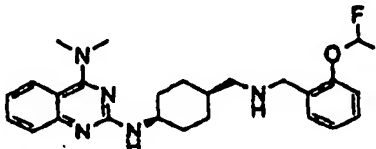
2897	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2CNC3CCCCC3CNc4cc(F)cc(F)c4)c5ccccc15</chem> $2CF_3CO_2H$	426.2 (M + H)	2.98
2898	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2CNC3CCCCC3CNc4cc(OC)c(OC)c(OC)c4)c5ccccc15</chem> $2CF_3CO_2H$	480.2 (M + H)	2.99
2899	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2CNC3CCCCC3CNc4cc(OC)c(Br)cc4)c5ccccc15</chem> $2CF_3CO_2H$	528.4 (M + H)	3.15
2900	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2CNC3CCCCC3CNc4ccc(C(F)(F)F)cc4)c5ccccc15</chem> $2CF_3CO_2H$	458.4 (M + H)	3.19
2901	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2CNC3CCCCC3CNc4cc(OC)c(OC)c(OC)c4)c5ccccc15</chem> $2CF_3CO_2H$	480.2 (M + H)	2.92
2902	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2CNC3CCCCC3CNc4cc(OC)ccc4Cc5ccccc5</chem> $2CF_3CO_2H$	470.4 (M + H)	3.27

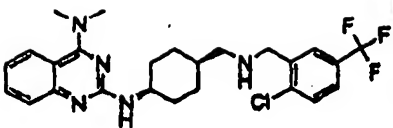
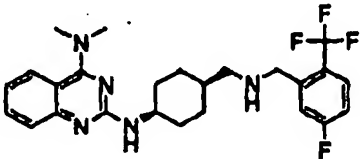
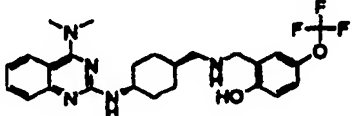
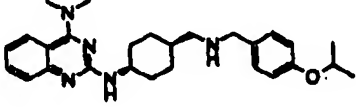
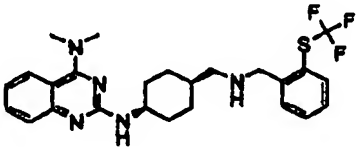
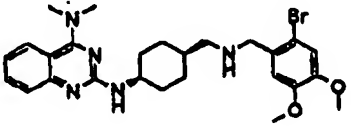
2903	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1)NCC3CCCCC3NCC4=CC=C(C)C=C4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	404.6 (M + H)	2.87
2904	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1)NCC3CCCCC3NCC4=C(C)C(=C(C)C)C=C4C</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	460.4 (M + H)	3.48
2905	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1)NCC3CCCCC3NCC4=CC=C(C)S4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	410.4 (M + H)	2.96
2906	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1)NCC3CCCCC3NCC4=CC(OC)=CC(OC)=C4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	450.0 (M + H)	3.03
2907	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1)NCC3CCCCC3NCC4=CC=C(OC)C=C4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	434.4 (M + H)	3.08
2908	 <chem>CC(=O)OCc1ccc(OCC2CCCCC2NCC3C4=CC=C(C)C=C4N5C(=N6C=CC=CC=C6N(C)C)N=CN53)cc1</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	452.2 (M + H)	2.79

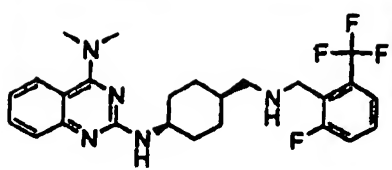
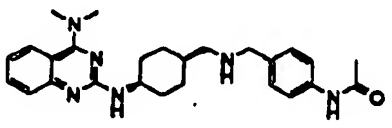
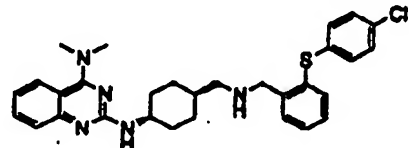
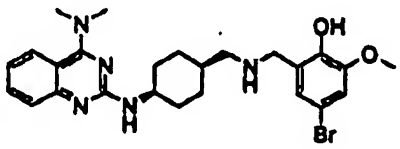
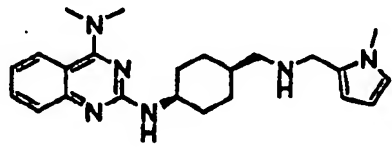
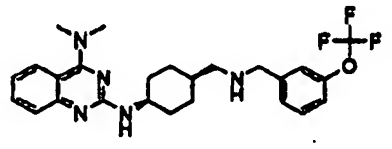
2909	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	396.2 (M + H)	2.81
2910	 $3\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	459.4 (M + H)	3.21
2911	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	458.2 (M + H)	3.08
2912	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	410.4 (M + H)	2.88
2913	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	426.2 (M + H)	3.01
2914	 $3\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	429.4 (M + H)	2.97

2915	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C3CCCCC3NC4Cc5ccccc5N4C)cc1</chem> $3\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	507.2 (M + H)	3.53
2916	 <chem>Clc1ccc(SCC2Cc3ccccc3N2C4CCCCC4NC5C6=NC=NC=C6N(C)N5)cc1</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	522.4 (M + H)	3.56
2917	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C3CCCCC3NC4Cc5ccccc5N4C)cc1</chem> $3\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	483.2 (M + H)	2.80
2918	 <chem>Brc1cc2c(c[nH]2)CCc3ccccc3N3CCCCC3NC4C5=NC=NC=C5N(C)N4</chem> $3\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	507.2 (M + H)	3.27
2919	 <chem>Brc1cc(Cc2ccccc2N3CCCCC3NC4C5=NC=NC=C5N(C)N4)s1</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	474.2 (M + H)	3.10
2920	 <chem>COc1cc(Cc2ccccc2N3CCCCC3NC4C5=NC=NC=C5N(C)N4)cc(OC)c1</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	450.0 (M + H)	3.00

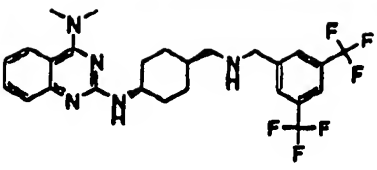
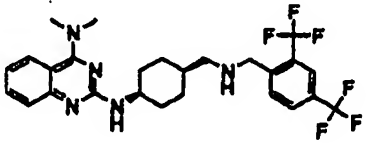
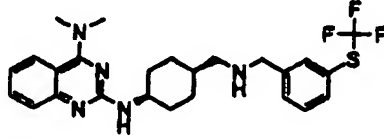
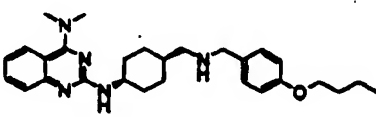
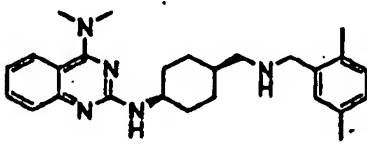
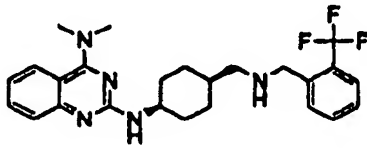
2921	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1CNCC3CCCCC3CNCC4=CC(OC)=CC(=C4)Br</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	498.4 (M + H)	3.15
2922	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1CNCC3CCCCC3CNCC4=Cc5cc(OC)ccc5N4</chem> $3\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	459.4 (M + H)	2.99
2923	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1CNCC3CCCCC3CNCC4=CC(F)=CC(F)=C4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	476.0 (M + H)	3.10
2924	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1CNCC3CCCCC3CNCC4=CC(=C(C(=C4)Cl)O)Br</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	518.2 (M + H)	3.10
2925	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1CNCC3CCCCC3CNCC4=CC(F)=CC(F)=C4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	476.2 (M + H)	3.12
2926	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1CNCC3CCCCC3CNCC4=CC=C(C=C4)SC(F)(F)F</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	490.4 (M + H)	3.35

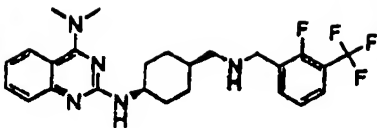
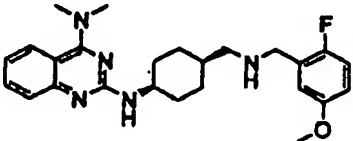
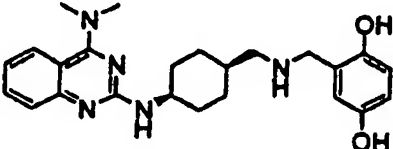
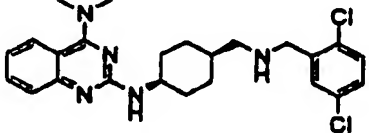
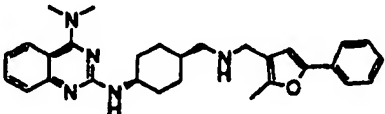
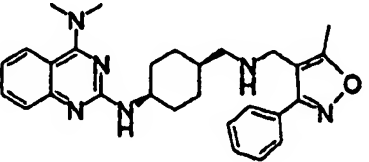
2927	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	434.4 (M + H)	3.11
2928	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	478.4 (M + H)	3.29
2929	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	438.2 (M + H)	3.01
2930	 3CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	433.4 (M + H)	2.59
2931	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	438.2 (M + H)	2.90
2932	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	456.2 (M + H)	3.10

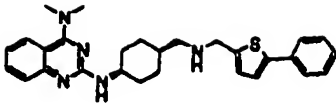
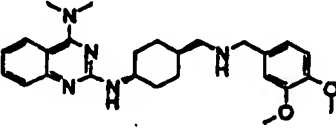
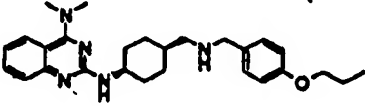
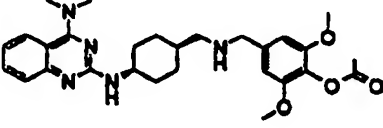
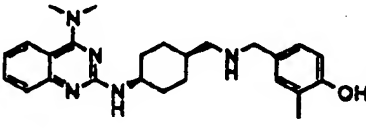
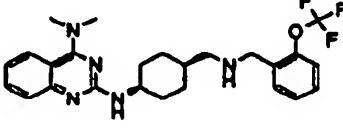
2933	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C3CCCCC3CNCC4=CC=C(C(F)(F)F)C=C4)C5=CC=CC=C5</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	492.2 (M + H)	3.25
2934	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C3CCCCC3CNCC4=CC=C(F)C(F)=C4)C5=CC=CC=C5</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	476.2 (M + H)	3.11
2935	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C3CCCCC3CNCC4=CC=C(OC(F)(F)F)C=C4)C5=CC=CC=C5</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	490.4 (M + H)	3.20
2936	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C3CCCCC3CNCC4=CC=C(OC(C)C)C=C4)C5=CC=CC=C5</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	448.4 (M + H)	3.17
2937	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C3CCCCC3CNCC4=CC=C(SC(F)(F)F)C=C4)C5=CC=CC=C5</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	489.6 (M + H)	3.31
2938	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C3CCCCC3CNCC4=CC(OC)=C(Br)C=C4)C5=CC=CC=C5</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	528.2 (M + H)	3.03

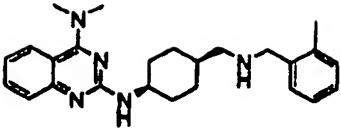
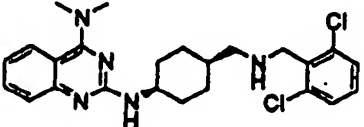
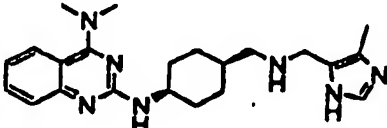
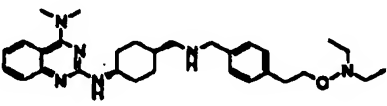
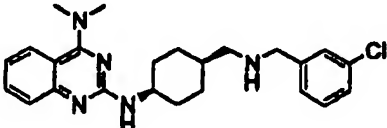
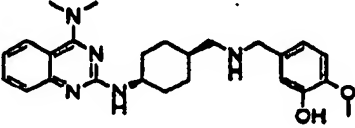
2939	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	476.2 (M + H)	2.99
2940	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	447.4 (M + H)	2.66
2941	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	532.4 (M + H)	3.66
2942	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	514.4 (M + H)	3.08
2943	 $3\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	393.4 (M + H)	2.79
2944	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	474.4 (M + H)	3.24

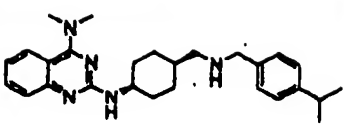
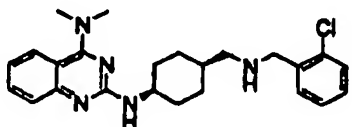
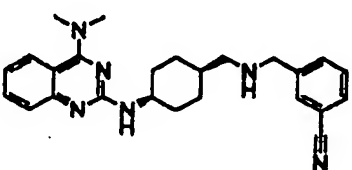
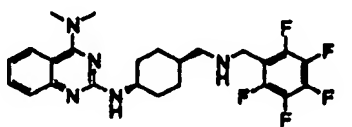
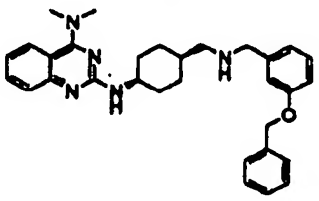
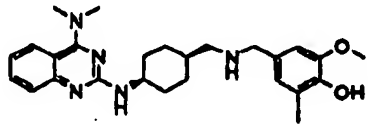


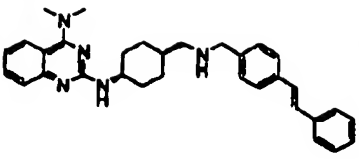
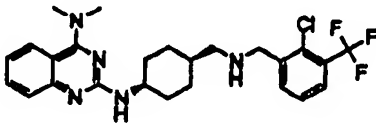
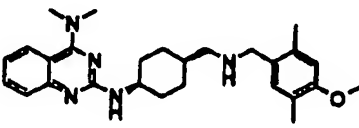
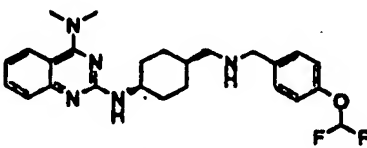
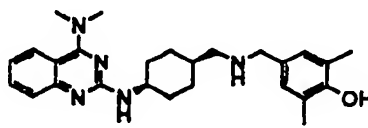
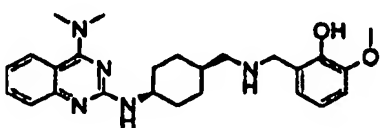
2945	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	526.6 (M + H)	3.44
2946	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	526.6 (M + H)	3.42
2947	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	490.4 (M + H)	3.35
2948	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	462.2 (M + H)	3.43
2949	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	418.6 (M + H)	3.13
2950	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	458.4 (M + H)	3.10

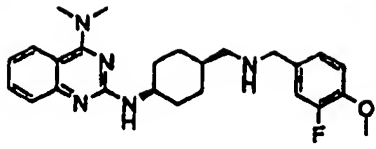
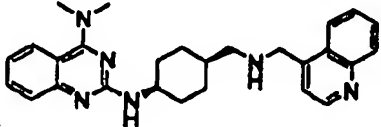
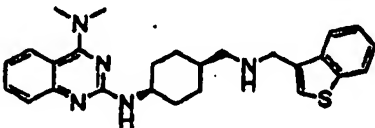
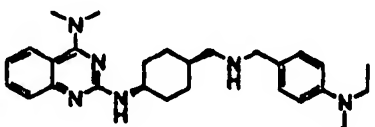
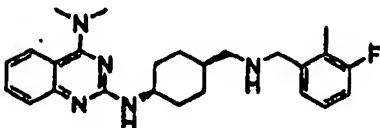
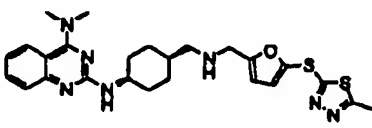
2951	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NCC3CCCCC3NCC4=CC(=C(C=C4)F)C(F)(F)F</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	476.4 (M + H)	3.19
2952	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NCC3CCCCC3NCC4=CC(=C(C=C4)F)OC</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	438.2 (M + H)	2.95
2953	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NCC3CCCCC3NCC4=CC(=C(C=C4)O)O</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	422.4 (M + H)	2.61
2954	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NCC3CCCCC3NCC4=CC(=C(C=C4)Cl)Cl</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	458.2 (M + H)	3.07
2955	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NCC3CCCCC3NCC4C(=O)OC(C4)c5ccccc5</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	470.4 (M + H)	3.45
2956	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NCC3CCCCC3NCC4C5=CC=CC=C5N4C6=CC=CC=C6O</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	471.6 (M + H)	2.88

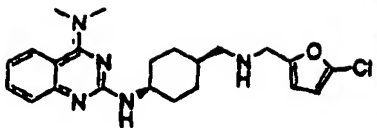
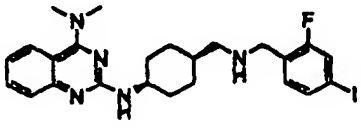
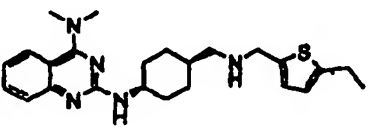
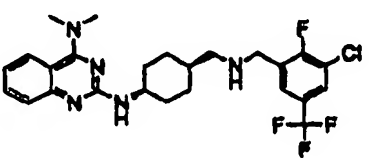
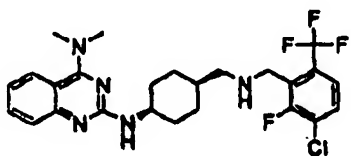
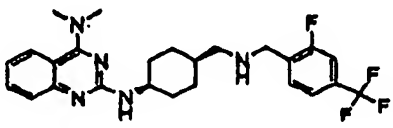
2957	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	472.4 (M + H)	3.36
2958	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	450 (M + H)	2.75
2959	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	448.4 (M + H)	3.20
2960	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	508.4 (M + H)	3.00
2961	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	420.4 (M + H)	2.80
2962	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	474.4 (M + H)	3.20

2963	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C3CCCCC3NC4=CC=C(C)C=C4)C5=CC=CC=C5</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	404.4 (M + H)	2.87
2964	 <chem>Clc1cc(Cl)ccc1CNC2CCCCC2NC3=NC4=CC=CC=C4N(C)C3=NC5=CC=CC=C5</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	458.2 (M + H)	3.00
2965	 <chem>Cc1c[nH]c[nH]1CNC2CCCCC2NC3=NC4=CC=CC=C4N(C)C3=NC5=CC=CC=C5</chem> $3\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	394.4 (M + H)	2.30
2966	 <chem>CCOCCc1ccc(CNC2CCCCC2NC3=NC4=CC=CC=C4N(C)C3=NC5=CC=CC=C5)cc1</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	505.4 (M + H)	2.60
2967	 <chem>Clc1ccc(CNC2CCCCC2NC3=NC4=CC=CC=C4N(C)C3=NC5=CC=CC=C5)cc1</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	424.2 (M + H)	3.00
2968	 <chem>Oc1cc(I)ccc1CNC2CCCCC2NC3=NC4=CC=CC=C4N(C)C3=NC5=CC=CC=C5</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	436.4 (M + H)	2.71

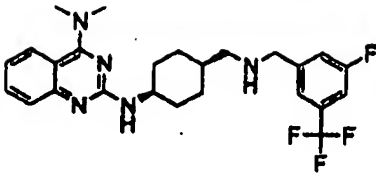
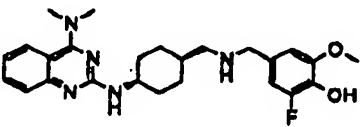
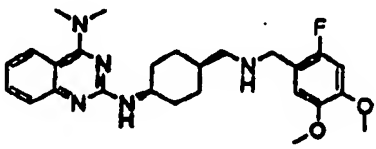
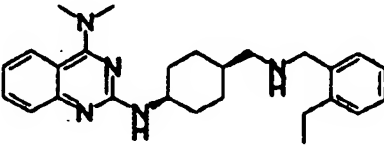
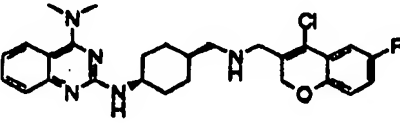
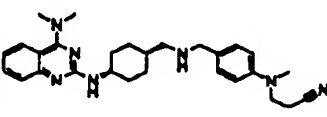
2969	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	432.4 (M + H)	3.30
2970	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	424.2 (M + H)	2.95
2971	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	415.4 (M + H)	2.79
2972	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	480.2 (M + H)	3.00
2973	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	496.2 (M + H)	3.46
2974	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	562.2 (M + H)	2.99

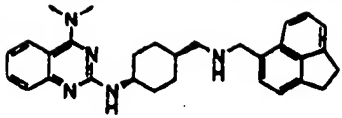
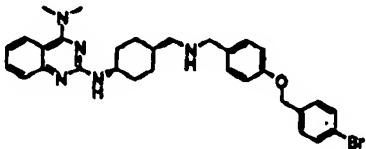
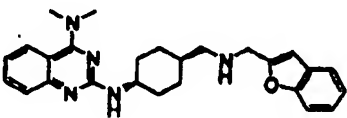
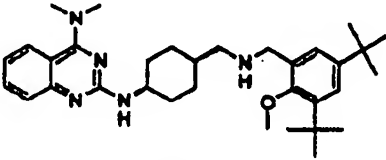
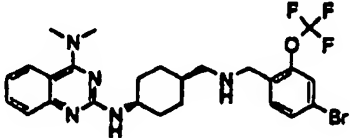
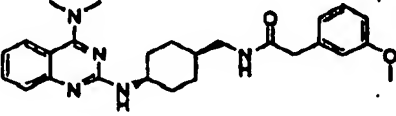
2975	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1)ccc3ccccc3</chem> <chem>CN(C)C1CCC(CC1)NCCc2ccc(cc2)Cc3ccccc3</chem> <chem>2CF3CO2H</chem>	492.4 (M + H)	3.64
2976	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1)ccc3ccccc3</chem> <chem>CN(C)C1CCC(CC1)NCCc2ccc(cc2)C(F)(F)F</chem> <chem>2CF3CO2H</chem>	492.2 (M + H)	3.25
2977	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1)ccc3ccccc3</chem> <chem>CN(C)C1CCC(CC1)NCCc2ccc(OC)cc2</chem> <chem>2CF3CO2H</chem>	448.4 (M + H)	3.22
2978	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1)ccc3ccccc3</chem> <chem>CN(C)C1CCC(CC1)NCCc2ccc(cc2)OC(F)(F)F</chem> <chem>2CF3CO2H</chem>	456.2 (M + H)	3.09
2979	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1)ccc3ccccc3</chem> <chem>CN(C)C1CCC(CC1)NCCc2ccc(O)cc2</chem> <chem>2CF3CO2H</chem>	434.4 (M + H)	2.89
2980	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1)ccc3ccccc3</chem> <chem>CN(C)C1CCC(CC1)NCCc2ccc(OC)c(O)c2</chem> <chem>2CF3CO2H</chem>	436.4 (M + H)	2.79

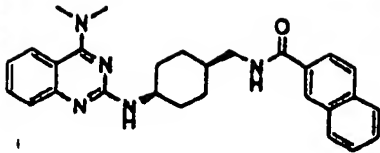
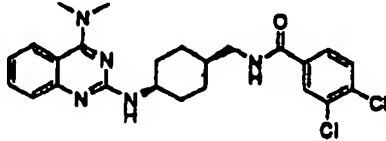
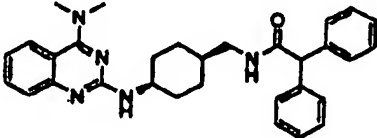
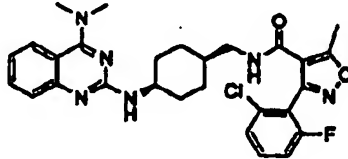
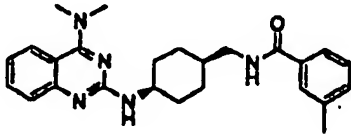
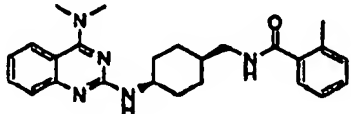
2981	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3NC4=CC=C(C=C4)C(F)=COC</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	438.2 (M + H)	2.91
2982	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3NC4=CC=C5C(=CC=CC5N)CC4</chem> $3\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	441.4 (M + H)	2.55
2983	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3NC4=CC=C5C(=CC=C4S)C=C5</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	446.4 (M + H)	3.13
2984	 <chem>CCN(CC)c1ccc(cc1)CN(C)C2CCCCC2NC3=NC4=CC=CC=C4N(C)C3=CC=C4</chem> $3\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	461.4 (M + H)	2.46
2985	 <chem>Cc1cc(cc(c1)F)CN(C)C2CCCCC2NC3=NC4=CC=CC=C4N(C)C3=CC=C4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	422.2 (M + H)	3.01
2986	 <chem>CN1C=NC2=C(S1)C=CC=C2NC3=NC4=CC=CC=C4N(C)C3=CC=C4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	510.2 (M + H)	2.85

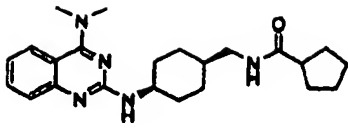
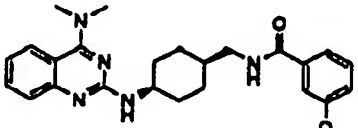
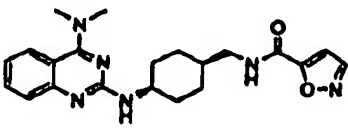
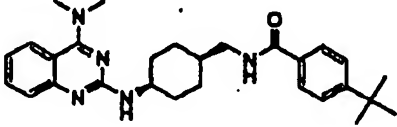
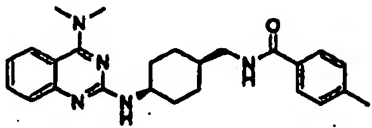
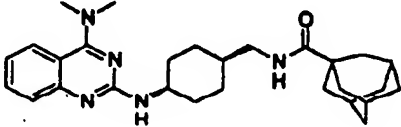
2987	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NCC3CCCCC3NCCOC(=O)Cl</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	414.4 (M + H)	2.86
2988	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NCC3CCCCC3NCCc4ccc(F)c(I)c4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	534.2 (M + H)	3.13
2989	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NCC3CCCCC3NCCSCC</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	424.2 (M + H)	3.08
2990	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NCC3CCCCC3NCCc4cc(C(F)(F)F)c(Cl)c(F)c4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	510.4 (M + H)	3.32
2991	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NCC3CCCCC3NCCc4cc(F)c(Cl)c(C(F)(F)F)c4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	510.4 (M + H)	3.1,
2992	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NCC3CCCCC3NCCc4cc(C(F)(F)F)c(C(F)F)c(F)c4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	476.4 (M + H)	3.17

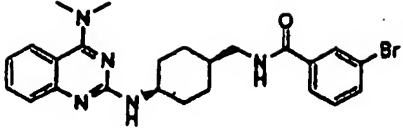
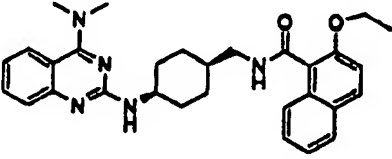
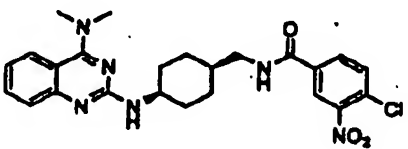
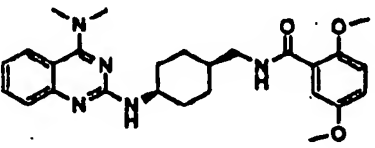
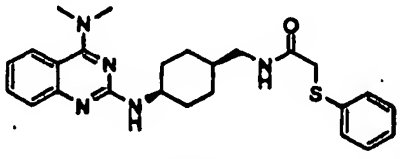
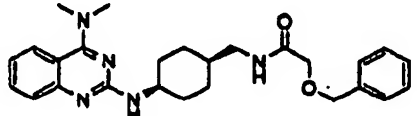


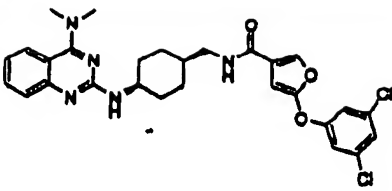
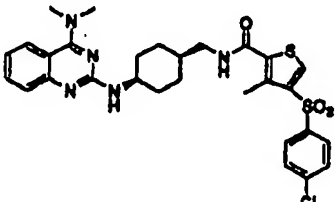
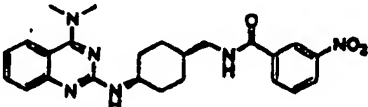
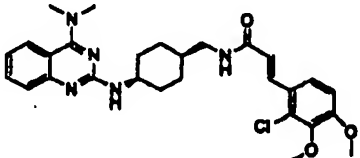
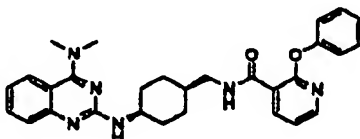
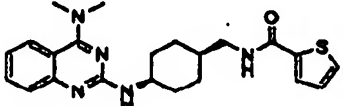
2993	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	476.2 (M + H)	3.21
2994	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	454.2 (M + H)	2.77
2995	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	468.4 (M + H)	2.89
2996	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	418.6 (M + H)	3.12
2997	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	496.4 (M + H)	3.29
2998	 $3\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	472.6 (M + H)	2.99

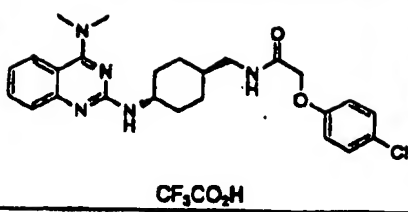
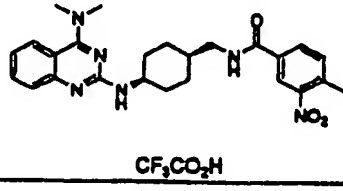
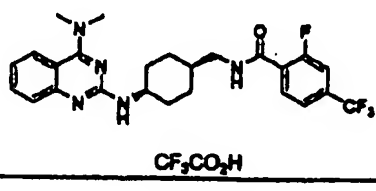
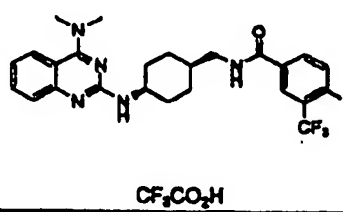
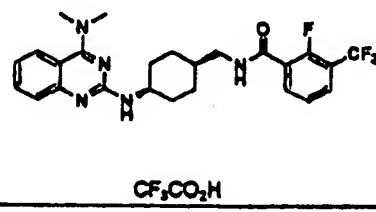
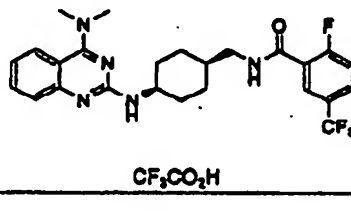
2999	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	466.4 (M + H)	3.37
3000	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	574.2 (M + H)	3.64
3001	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	430.4 (M + H)	3.05
3002	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	532.4 (M + H)	4.05
3003	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	552.0 (M + H)	3.37
3004	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	448.4 (M + H)	3.51

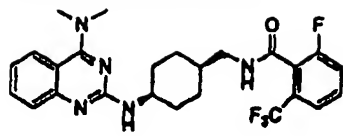
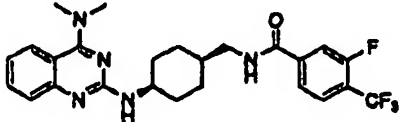
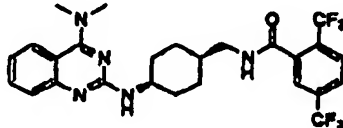
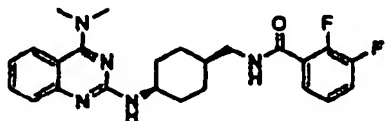
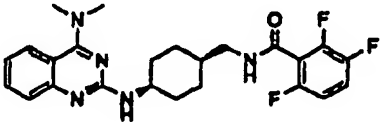
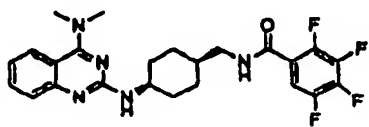
3005	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1CNCC3CCCCC3NC(=O)c4ccccc4-c5ccccc5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	454.2 (M + H)	3.91
3006	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1CNCC3CCCCC3NC(=O)c4cc(Cl)cc(Cl)c4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	472.4 (M + H)	4.02
3007	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1CNCC3CCCCC3NC(=O)C(c4ccccc4)c5ccccc5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	494.4 (M + H)	4.01
3008	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1CNCC3CCCCC3NC(=O)C4=C(C)C(=O)N5C(=O)C(F)=CC=C5O4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	537.4 (M + H)	3.77
3009	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1CNCC3CCCCC3NC(=O)c4ccc(C)cc4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	418.6 (M + H)	3.63
3010	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1CNCC3CCCCC3NC(=O)c4cccc(C)c4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	418.6 (M + H)	3.51

3011	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N1N(C)CNC3CCCCC3NC(=O)C4CCCC4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	396.2 (M + H)	3.47
3012	 <chem>COc1ccc(cc1)C(=O)NC2CCCCC2NC3=NC4=CC=CC=C4N(C)N3</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	434.4 (M + H)	3.52
3013	 <chem>C1=CC=C(C=C1)C2=NC3=CC=CC=C3N(C)N2NC4CCCCC4NC(=O)C5=CC=CC5O1</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	395.4 (M + H)	3.15
3014	 <chem>CC(C)(C)c1ccc(cc1)C(=O)NC2CCCCC2NC3=NC4=CC=CC=C4N(C)N3</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	460.2 (M + H)	4.03
3015	 <chem>Cc1ccc(cc1)C(=O)NC2CCCCC2NC3=NC4=CC=CC=C4N(C)N3</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	418.6 (M + H)	3.65
3016	 <chem>C1=CC=C(C=C1)C2=NC3=CC=CC=C3N(C)N2NC4CCCCC4NC(=O)C56C7C=CC8C7C=C5C6C8</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	462.2 (M + H)	4.09

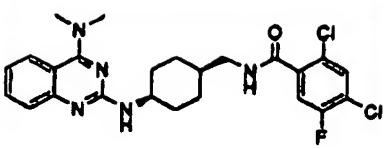
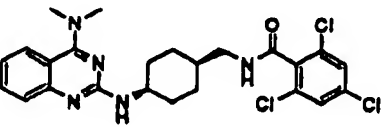
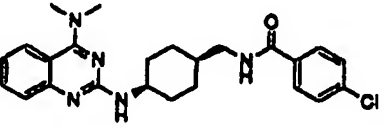
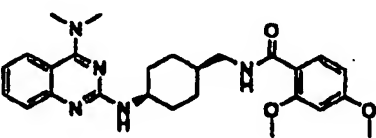
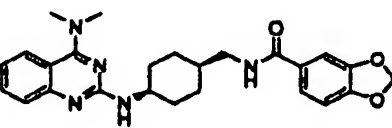
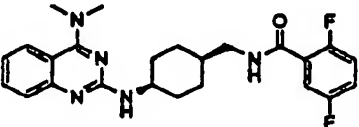
3017	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)C=CC=C2C3=CC=CC=C3N3CCCCC3CNC(=O)C4=CC=C(Br)C=C4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	484.2 (M + H)	3.79
3018	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)C=CC=C2C3=CC=CC=C3N3CCCCC3CNC(=O)C4=CC=C(OC)C=C4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	498.6 (M + H)	3.88
3019	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)C=CC=C2C3=CC=CC=C3N3CCCCC3CNC(=O)C4=CC(=C(C=C4)[N+](=O)[O-])C=C4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	483.2 (M + H)	3.80
3020	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)C=CC=C2C3=CC=CC=C3N3CCCCC3CNC(=O)C4=CC=C(OC)C=C4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	478.2 (M + H)	3.49
3021	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)C=CC=C2C3=CC=CC=C3N3CCCCC3CNC(=O)CS4=CC=CC=C4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	450.0 (M + H)	3.61
3022	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)C=CC=C2C3=CC=CC=C3N3CCCCC3CNC(=O)OCC4=CC=CC=C4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	448.2 (M + H)	3.70

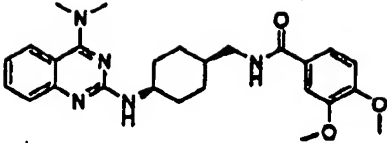
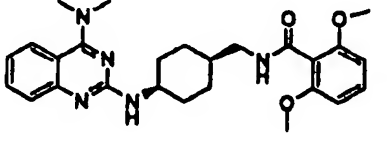
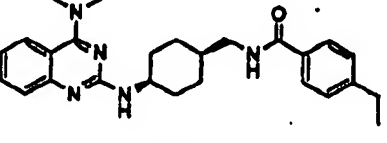
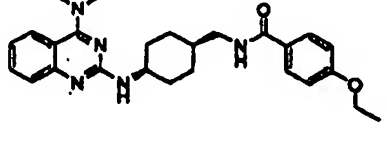
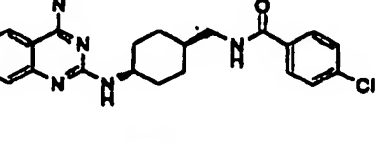
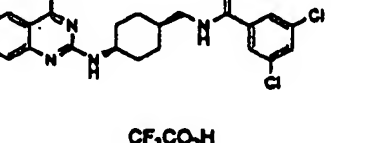
3023	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N(C)N1C3CCCCC3CCNC(=O)c4oc(cc4)c5cc(Cl)cc(Cl)c5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	554.4 (M + H)	4.41
3024	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N(C)N1C3CCCCC3CCNC(=O)c4oc(cc4)c5ccc(Cl)cc5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	598.2 (M + H)	4.03
3025	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N(C)N1C3CCCCC3CCNC(=O)c4ccc([N+](=O)[O-])cc4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	499.2 (M + H)	3.59
3026	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N(C)N1C3CCCCC3CCNC(=O)C=Cc4cc(OC)c(Cl)cc4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	524.6 (M + H)	3.84
3027	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N(C)N1C3CCCCC3CCNC(=O)c4ccncc4c5ccccc5</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	497.4 (M + H)	3.80
3028	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N(C)N1C3CCCCC3CCNC(=O)c4ccsc4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	410.2 (M + H)	3.43

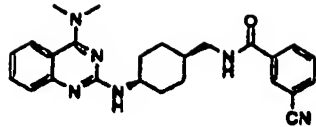
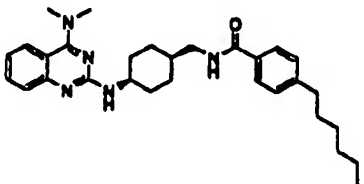
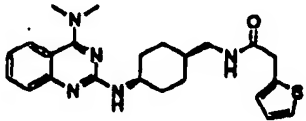
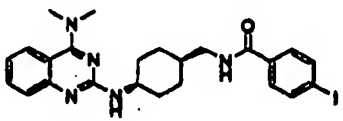
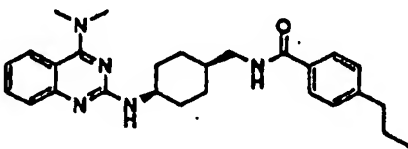
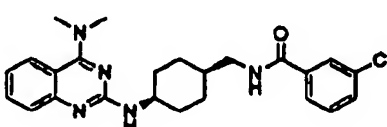
3029	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N1C(C)=NC2C1CCC(CC1)CNC(=O)COc3ccc(Cl)cc3</chem> <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N1C(C)=NC2C1CCC(CC1)CNC(=O)OC(F)(F)F</chem>	468.2 (M + H)	3.77
3030	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N1C(C)=NC2C1CCC(CC1)CNC(=O)c3cccc([N+](=O)[O-])c3</chem> <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N1C(C)=NC2C1CCC(CC1)CNC(=O)OC(F)(F)F</chem>	463.2 (M + H)	3.73
3031	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N1C(C)=NC2C1CCC(CC1)CNC(=O)c3cc(F)cc(C(F)(F)F)c3</chem> <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N1C(C)=NC2C1CCC(CC1)CNC(=O)OC(F)(F)F</chem>	490.4 (M + H)	3.91
3032	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N1C(C)=NC2C1CCC(CC1)CNC(=O)c3cc(F)c(C(F)(F)F)cc3</chem> <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N1C(C)=NC2C1CCC(CC1)CNC(=O)OC(F)(F)F</chem>	490.4 (M + H)	3.94
3033	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N1C(C)=NC2C1CCC(CC1)CNC(=O)c3cc(F)c(C(F)(F)F)cc3</chem> <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N1C(C)=NC2C1CCC(CC1)CNC(=O)OC(F)(F)F</chem>	490.4 (M + H)	3.85
3034	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N1C(C)=NC2C1CCC(CC1)CNC(=O)c3cc(F)c(C(F)(F)F)cc3</chem> <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N1C(C)=NC2C1CCC(CC1)CNC(=O)OC(F)(F)F</chem>	490.4 (M + H)	3.87

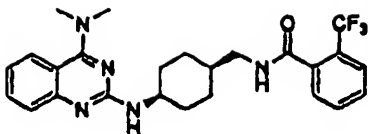
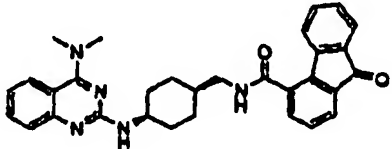
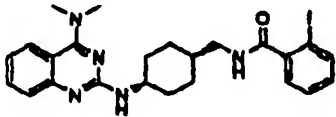
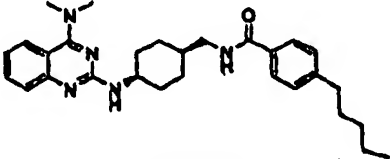
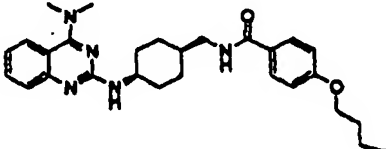
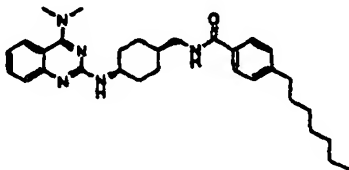
3035	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N(C)C1NCC3CCCCC3CC(=O)Nc4cc(F)c(C(F)(F)F)cc4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	490.4 (M + H)	3.63
3036	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N(C)C1NCC3CCCCC3CC(=O)Nc4cc(F)c(C(F)(F)F)cc4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	490.2 (M + H)	3.54
3037	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N(C)C1NCC3CCCCC3CC(=O)Nc4cc(C(F)(F)F)c(C(F)(F)F)cc4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	540.4 (M + H)	3.95
3038	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N(C)C1NCC3CCCCC3CC(=O)Nc4cc(F)c(C(F)(F)F)cc4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	440.4 (M + H)	3.58
3039	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N(C)C1NCC3CCCCC3CC(=O)Nc4cc(F)c(F)cc4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	458.4 (M + H)	3.56
3040	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N(C)C1NCC3CCCCC3CC(=O)Nc4cc(F)c(F)c(F)cc4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	476.4 (M + H)	3.83

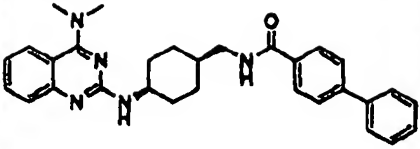
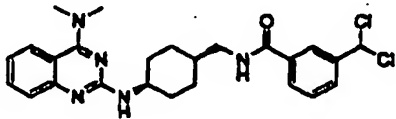
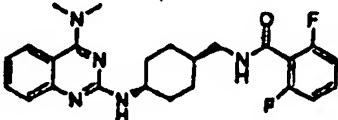
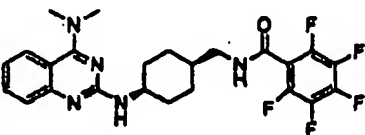
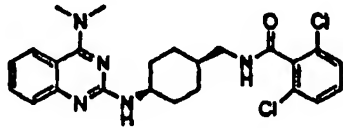
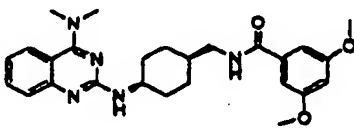


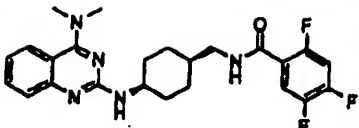
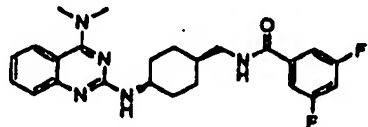
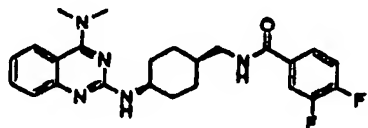
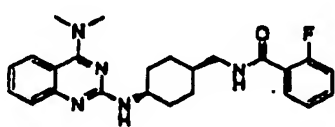
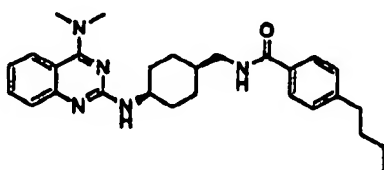
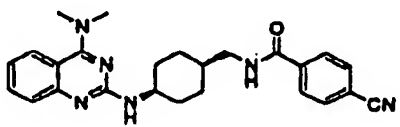
3041	 <chem>CN1C=NC2=CC=CC=C2N1C3CCCCC3CNC(=O)c4cc(Cl)c(F)c(Cl)c4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	490.4 (M + H)	3.82
3042	 <chem>CN1C=NC2=CC=CC=C2N1C3CCCCC3CNC(=O)c4cc(Cl)c(Cl)c(Cl)c4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	508.0 (M + H)	3.85
3043	 <chem>CN1C=NC2=CC=CC=C2N1C3CCCCC3CNC(=O)c4ccc(Cl)cc4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	438.2 (M + H)	3.71
3044	 <chem>CN1C=NC2=CC=CC=C2N1C3CCCCC3CNC(=O)c4cc(OC)c(OC)cc4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	464.2 (M + H)	3.65
3045	 <chem>CN1C=NC2=CC=CC=C2N1C3CCCCC3CNC(=O)c4c5ccccc4O5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	448.4 (M + H)	3.47
3046	 <chem>CN1C=NC2=CC=CC=C2N1C3CCCCC3CNC(=O)c4cc(F)c(F)cc4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	440.4 (M + H)	3.59

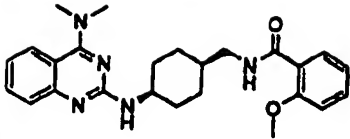
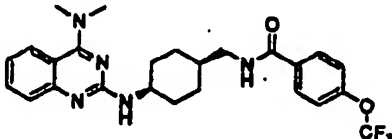
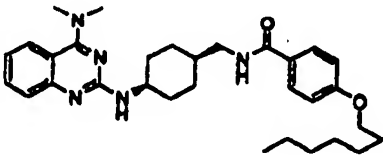
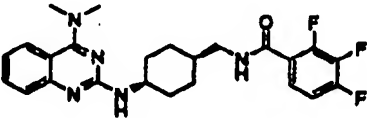
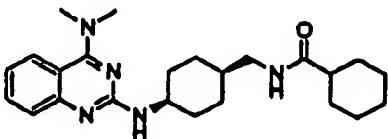
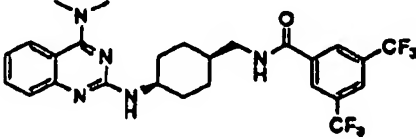
3047	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	464.2 (M + H)	3.36
3048	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	464.4 (M + H)	3.39
3049	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	432.4 (M + H)	3.81
3050	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	448.4 (M + H)	3.69
3051	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	438.2 (M + H)	3.69
3052	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	472.4 (M + H)	4.03

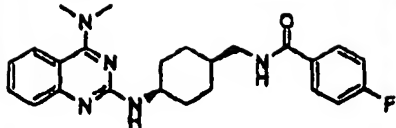
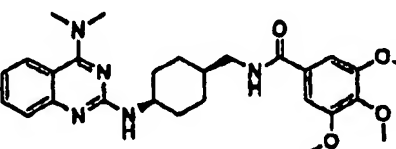
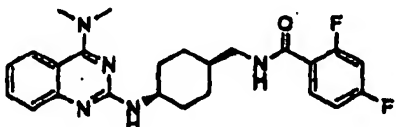
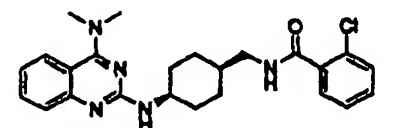
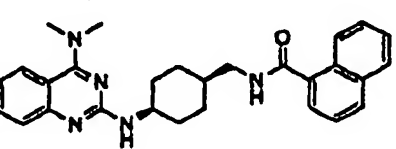
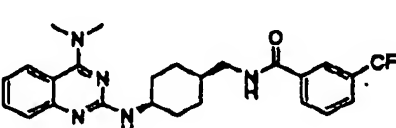
3053	 <chem>CC1(C)N2C(=NC3C(=N2)N(C)C3)C(=N1)N(C4CCCCC4)CNC(=O)c5ccc(C#N)cc5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	429.2 (M + H)	3.47
3054	 <chem>CC1(C)N2C(=NC3C(=N2)N(C)C3)C(=N1)N(C4CCCCC4)CNC(=O)c5ccc(CCCCC)cc5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	488.4 (M + H)	4.60
3055	 <chem>CC1(C)N2C(=NC3C(=N2)N(C)C3)C(=N1)N(C4CCCCC4)CNC(=O)c5ccc(C6=CC=CC=C6S)cc5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	424.2 (M + H)	3.41
3056	 <chem>CC1(C)N2C(=NC3C(=N2)N(C)C3)C(=N1)N(C4CCCCC4)CNC(=O)c5ccc(I)cc5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	530.2 (M + H)	3.83
3057	 <chem>CC1(C)N2C(=NC3C(=N2)N(C)C3)C(=N1)N(C4CCCCC4)CNC(=O)c5ccc(CCC)cc5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	446.4 (M + H)	4.02
3058	 <chem>CC1(C)N2C(=NC3C(=N2)N(C)C3)C(=N1)N(C4CCCCC4)CNC(=O)c5ccc(Cl)cc5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	438.2 (M + H)	3.70

3059	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1)NCC3CCCCC3CC(=O)c4ccccc4C(F)(F)F</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	472.4 (M + H)	3.55
3060	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1)NCC3CCCCC3CC(=O)c4c5ccccc4O5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	506.4 (M + H)	3.71
3061	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1)NCC3CCCCC3CC(=O)c4ccccc4C</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	530.2 (M + H)	3.61
3062	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1)NCC3CCCCC3CC(=O)c4ccc(CCC)cc4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	474.4 (M + H)	4.41
3063	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1)NCC3CCCCC3CC(=O)c4ccc(OCC)cc4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	476.4 (M + H)	4.14
3064	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1)NCC3CCCCC3CC(=O)c4ccc(CCC)cc4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	502.4 (M + H)	4.83

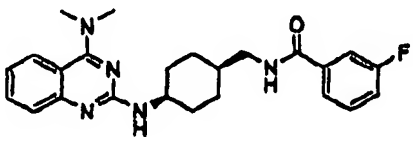
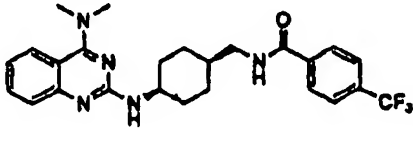
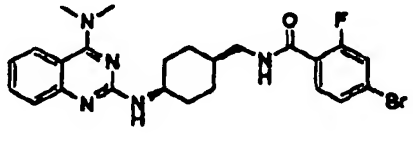
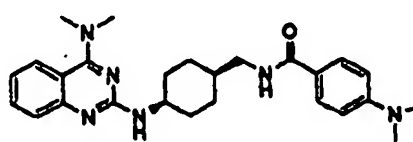
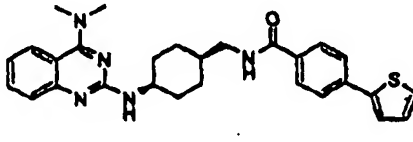
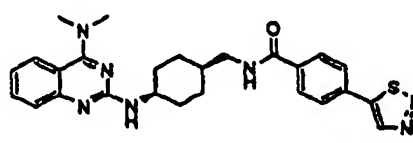
3065	 <chem>CC1=NC2=C(N1)N=CN=C2NCC3CCCCC3NC(=O)c4ccc(cc4)c5ccccc5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	480.4 (M + H)	4.09
3066	 <chem>CC1=NC2=C(N1)N=CN=C2NCC3CCCCC3NC(=O)c4ccc(cc4)C(Cl)Cl</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	486.4 (M + H)	3.84
3067	 <chem>CC1=NC2=C(N1)N=CN=C2NCC3CCCCC3NC(=O)c4cc(F)c(F)cc4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	440.4 (M + H)	3.46
3068	 <chem>CC1=NC2=C(N1)N=CN=C2NCC3CCCCC3NC(=O)c4c(F)c(F)c(F)c(F)c4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	494.4 (M + H)	3.79
3069	 <chem>CC1=NC2=C(N1)N=CN=C2NCC3CCCCC3NC(=O)c4cc(Cl)c(Cl)cc4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	472.4 (M + H)	3.55
3070	 <chem>CC1=NC2=C(N1)N=CN=C2NCC3CCCCC3NC(=O)c4cc(OC)c(OC)cc4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	464.4 (M + H)	3.63

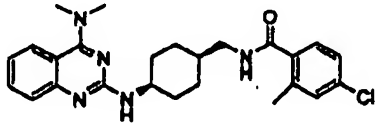
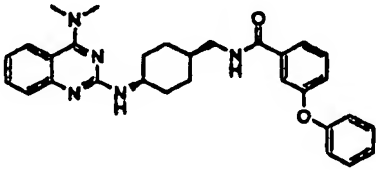
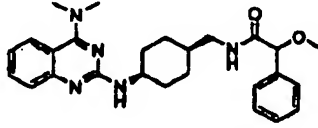
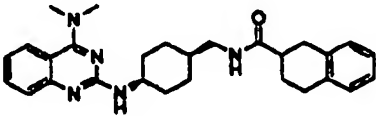
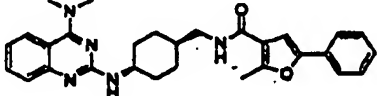
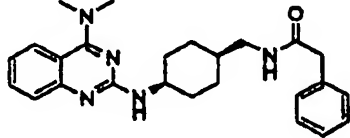
3071	 <chem>CN1C=NC2=CC=CC=C2N1C3CCCCC3CC(=O)c4cc(F)c(F)c(F)c4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	458.2 (M + H)	3.69
3072	 <chem>CN1C=NC2=CC=CC=C2N1C3CCCCC3CC(=O)c4cc(F)c(F)cc4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	440.4 (M + H)	3.69
3073	 <chem>CN1C=NC2=CC=CC=C2N1C3CCCCC3CC(=O)c4cc(F)ccc4F</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	440.4 (M + H)	3.66
3074	 <chem>CN1C=NC2=CC=CC=C2N1C3CCCCC3CC(=O)c4ccccc4F</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	422.4 (M + H)	3.55
3075	 <chem>CN1C=NC2=CC=CC=C2N1C3CCCCC3CC(=O)c4ccc(CCC)cc4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	460.4 (M + H)	4.24
3076	 <chem>CN1C=NC2=CC=CC=C2N1C3CCCCC3CC(=O)c4ccc(C#N)cc4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	429.2 (M + H)	3.42

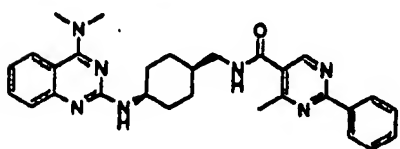
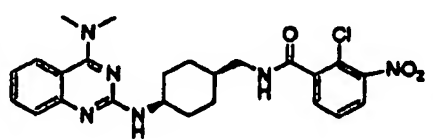
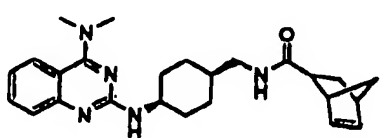
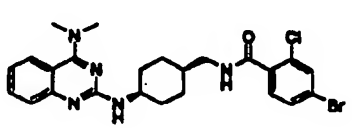
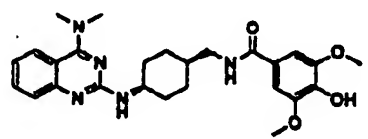
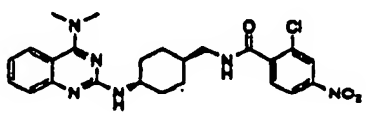
3077	 <chem>COc1ccc(cc1)C(=O)NCC2CCCCC2Nc3nc4ccccc4n3C</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	434.4 (M + H)	3.61
3078	 <chem>COc1ccc(cc1)C(=O)NCC2CCCCC2Nc3nc4ccccc4n3C</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	488.4 (M + H)	3.86
3079	 <chem>CCCCCOc1ccc(cc1)C(=O)NCC2CCCCC2Nc3nc4ccccc4n3C</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	518.6 (M + H)	4.74
3080	 <chem>Fc1cc(F)ccc1C(=O)NCC2CCCCC2Nc3nc4ccccc4n3C</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	458.2 (M + H)	3.68
3081	 <chem>C1CCCCC1C(=O)NCC2CCCCC2Nc3nc4ccccc4n3C</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	410.4 (M + H)	3.58
3082	 <chem>Cc1cc(C(F)(F)F)cc(C(F)(F)F)c1C(=O)NCC2CCCCC2Nc3nc4ccccc4n3C</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	540.4 (M + H)	4.19

3083	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)C=CC=C2C3=CC=CC=C3N3CCCCC3CCNC(=O)C4=CC=C(C=C4)F</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	422.2 (M + H)	3.50
3084	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)C=CC=C2C3=CC=CC=C3N3CCCCC3CCNC(=O)C4=C(OC)C(OC)C(OC)=C4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	494.4 (M + H)	3.39
3085	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)C=CC=C2C3=CC=CC=C3N3CCCCC3CCNC(=O)C4=CC(=C(C=C4)F)F</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	440.0 (M + H)	3.55
3086	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)C=CC=C2C3=CC=CC=C3N3CCCCC3CCNC(=O)C4=CC=CC(=C4)Cl</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	438.2 (M + H)	3.48
3087	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)C=CC=C2C3=CC=CC=C3N3CCCCC3CCNC(=O)C4=CC5=CC=CC=C5C(=C4)C6=CC=CC=C6</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	454.2 (M + H)	3.75
3088	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)C=CC=C2C3=CC=CC=C3N3CCCCC3CCNC(=O)C4=CC=C(C=C4)C(F)(F)F</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	472.4 (M + H)	3.83

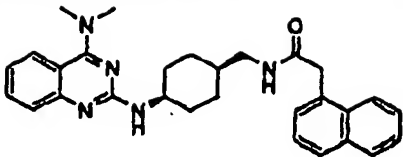
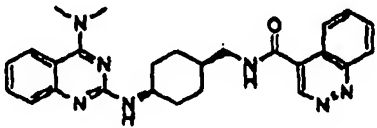
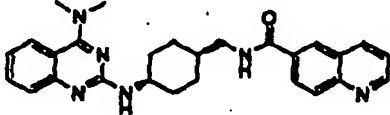
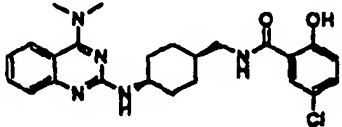
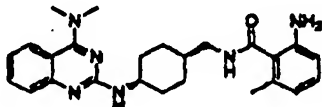
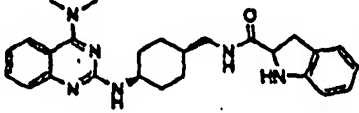


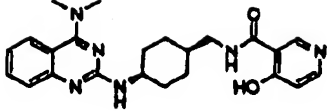
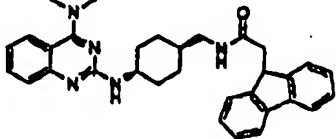
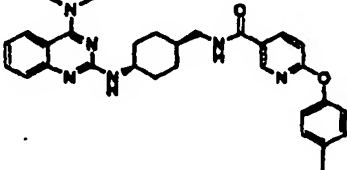
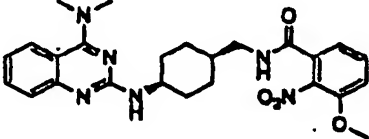
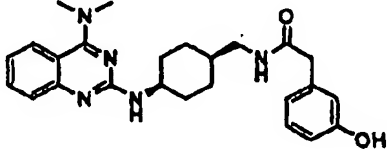
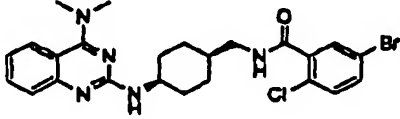
3089	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N1N=C(NC3CCCCC3CNC(=O)c4ccc(F)cc4)N2C</chem> <chem>CC(F)(F)C(=O)O</chem>	422.2 (M + H)	3.51
3090	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N1N=C(NC3CCCCC3CNC(=O)c4ccc(C(F)(F)F)cc4)N2C</chem> <chem>CC(F)(F)C(=O)O</chem>	472.4 (M + H)	3.87
3091	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N1N=C(NC3CCCCC3CNC(=O)c4cc(F)cc(Br)c4)N2C</chem> <chem>CC(F)(F)C(=O)O</chem>	500.4 (M + H)	3.03
3092	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N1N=C(NC3CCCCC3CNC(=O)c4ccc(N(C)C)cc4)N2C</chem> <chem>CC(F)(F)C(=O)O</chem>	447.4 (M + H)	2.59
3093	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N1N=C(NC3CCCCC3CNC(=O)c4ccc(c5ccsc5)cc4)N2C</chem> <chem>CC(F)(F)C(=O)O</chem>	486.4 (M + H)	3.25
3094	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N1N=C(NC3CCCCC3CNC(=O)c4ccc(c5nn[nH]5)cc4)N2C</chem> <chem>CC(F)(F)C(=O)O</chem>	488.4 (M + H)	2.81

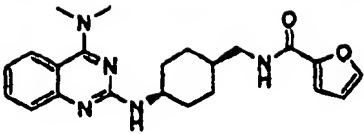
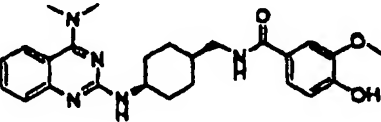
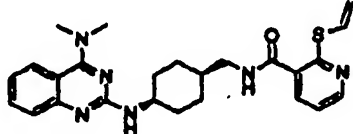
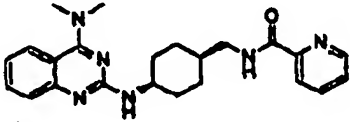
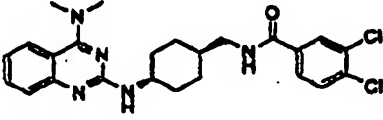
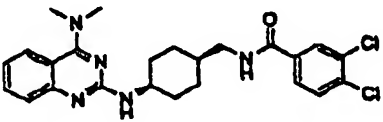
3095	 <chem>CC1=CC=C(NC(=O)C1=CC=C(C)Cl)CCN2C3=CC=CC=C3N(C)N=C2N</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	452.4 (M + H)	2.98
3096	 <chem>COc1ccc(cc1)C(=O)NCC23CC=CC=CC2N(C)N=C3</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	496.4 (M + H)	3.29
3097	 <chem>COC(=O)NCC23CC=CC=CC2N(C)N=C3</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	448.4 (M + H)	2.77
3098	 <chem>O=C1CCc2ccccc2CC1NCC23CC=CC=CC2N(C)N=C3</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	458.4 (M + H)	3.06
3099	 <chem>O=C1OC(c2ccccc2)C(=O)N1CC23CC=CC=CC2N(C)N=C3</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	484.4 (M + H)	3.40
3100	 <chem>O=C(NCC23CC=CC=CC2N(C)N=C3)c1ccccc1</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	418.6 (M + H)	2.69

3101	 <chem>CN1C=NC2=CC=CC=C2N1C3=CC=CC=C3N3C(=O)NC(C)C4=CC=CC=C4C3=O</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	496.4 (M + H)	3.01
3102	 <chem>CN1C=NC2=CC=CC=C2N1C3=CC=CC=C3N3C(=O)NC(C)C4=CC(=CC=C4)[N+](=O)[O-]C5=CC=CC=C5C5=O</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	483.4 (M + H)	2.79
3103	 <chem>CN1C=NC2=CC=CC=C2N1C3=CC=CC=C3N3C(=O)NC(C)C4=CC=CC=C4C3=O</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	420.4 (M + H)	2.76
3104	 <chem>CN1C=NC2=CC=CC=C2N1C3=CC=CC=C3N3C(=O)NC(C)C4=CC(=CC=C4)BrC5=CC=CC=C5C5=O</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	516.2 (M + H)	3.03
3105	 <chem>CN1C=NC2=CC=CC=C2N1C3=CC(OC)=CC(=C3)O</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	480.4 (M + H)	2.41
3106	 <chem>CN1C=NC2=CC=CC=C2N1C3=CC(=CC=C3)[N+](=O)[O-]C4=CC=CC=C4C4=O</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	483.2 (M + H)	2.84

3107	 <chem>CN1C=NC2=C1N(C)C=C2C3CCCCC3CC(=O)N4C=CC5=CC=CC=C45</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	455 (M + H)	2.45
3108	 <chem>CN1C=NC2=C1N(C)C=C2C3CCCCC3CC(=O)N4C=CC5=CC=CC=C45</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	455.2 (M + H)	3.19
3109	 <chem>CN1C=NC2=C1N(C)C=C2C3CCCCC3CC(=O)N4C=CC5=CC=CC=C45</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	461.4 (M + H)	2.60
3110	 <chem>CN1C=NC2=C1N(C)C=C2C3CCCCC3CC(=O)N4C=CC5=CC=CC=C45</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	470.4 (M + H)	2.74
3111	 <chem>CN1C=NC2=C1N(C)C=C2C3CCCCC3CC(=O)N4C=CC5=CC=CC=C45</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	446.6 (M + H)	2.61
3112	 <chem>CN1C=NC2=C1N(C)C=C2C3CCCCC3CC(=O)N4C=CC5=CC=CC=C45</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	464.4 (M + H)	2.35

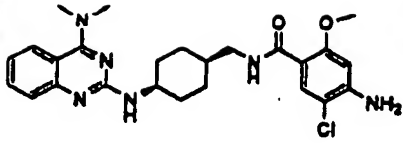
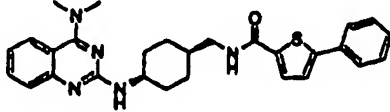
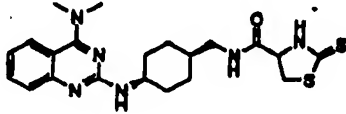
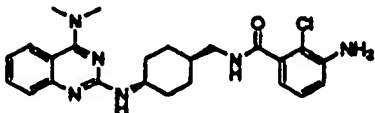
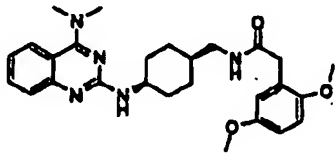
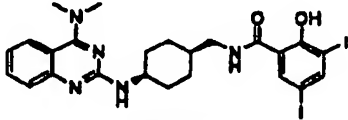
3113	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	468.4 (M + H)	3.04
3114	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	456.2 (M + H)	2.44
3115	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	455.2 (M + H)	2.11
3116	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	454.2 (M + H)	3.21
3117	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	433.6 (M + H)	2.34
3118	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	444.6 (M +)	2.93

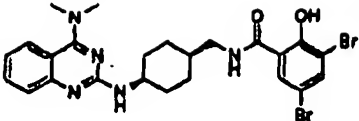
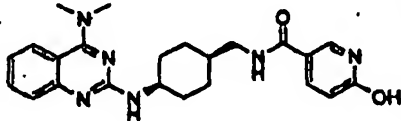
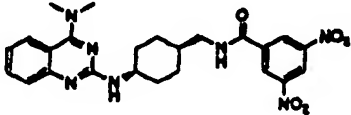
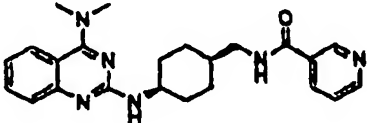
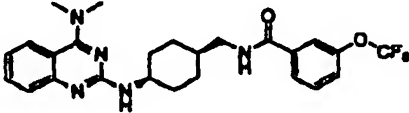
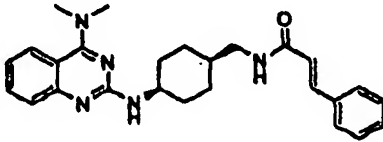
3119	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1Nc3ccccc3CCNC4=CC=CC=C4O</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	421.4 (M + H)	2.23
3120	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1Nc3ccccc3CCNC4=CC=CC=C4C(=O)CC5=CC=CC=C6C=CC=CC56</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	506.4 (M + H)	3.31
3121	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1Nc3ccccc3CCNC4=CC=CC=C4C(=O)C5=CC=CC=C5OC</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	511.6 (M + H)	3.21
3122	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1Nc3ccccc3CCNC4=CC=CC=C4C(=O)C5=CC(=C(C=C5)[N+](=O)[O-])OC</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	479.4 (M + H)	3.60
3123	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1Nc3ccccc3CCNC4=CC=CC=C4C(=O)CC5=CC=CC=C5O</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	434.4 (M + H)	2.37
3124	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1Nc3ccccc3CCNC4=CC=CC=C4C(=O)C5=CC(=C(C=C5)Br)Cl</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	516.4 (M + H)	3.02

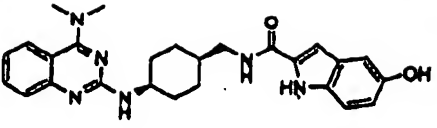
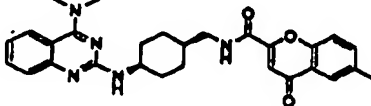
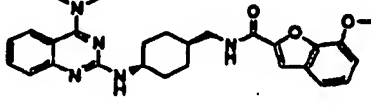
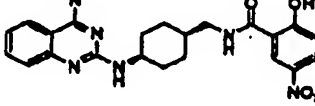
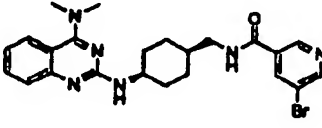
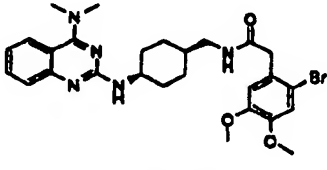
3125	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2c1)NCC3CCCCC3CC(=O)c4ccoc4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	394.4 (M + H)	2.45
3126	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2c1)NCC3CCCCC3CC(=O)c4cc(OC)c(O)cc4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	450.2 (M + H)	2.41
3127	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2c1)NCC3CCCCC3CC(=O)c4ccncc4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	477.0 (M + H)	2.88
3128	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2c1)NCC3CCCCC3CC(=O)c4ccncc4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	405.6 (M + H)	2.61
3129	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2c1)NCC3CCCCC3CC(=O)c4cc(Cl)c(Cl)cc4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	472.6 (M + H)	3.17
3130	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2c1)NCC3CCCCC3CC(=O)c4cc(Cl)c(Cl)cc4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	464.4 (M + H)	2.59

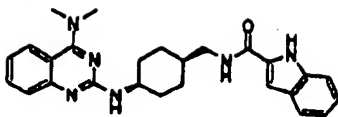
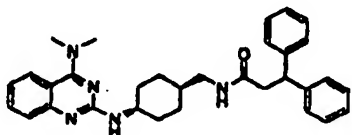
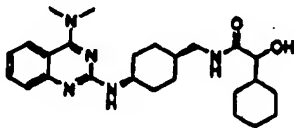
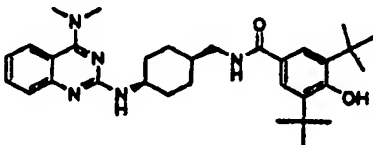
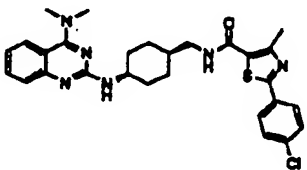
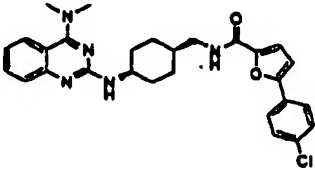


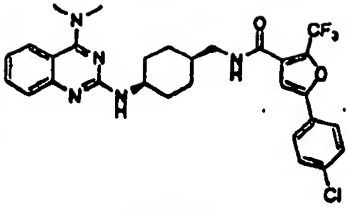
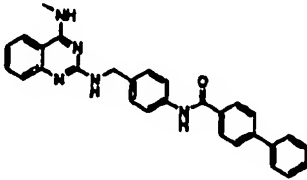
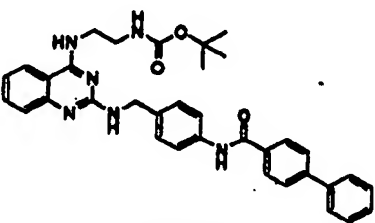
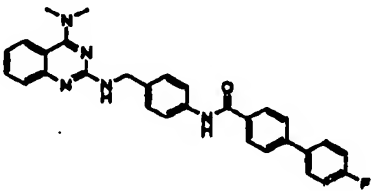
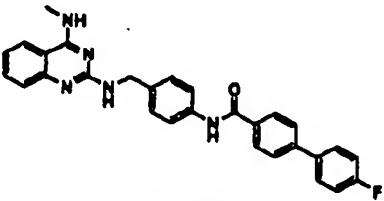
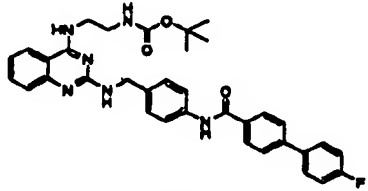


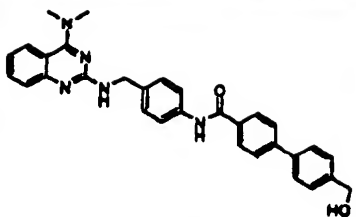
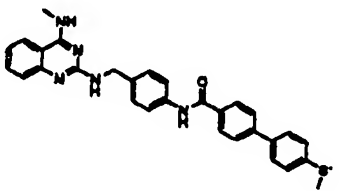
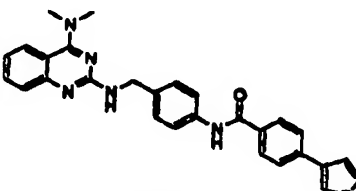
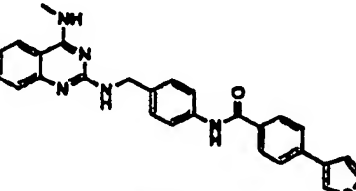
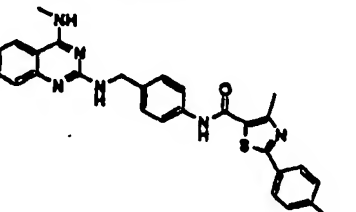
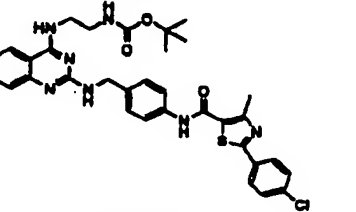
3137	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C3CCCCC3CNC(=O)c4cc(N)c(Cl)cc4)c1</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	483.2 (M + H)	2.83
3138	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C3CCCCC3CNC(=O)c4cc5ccccc5s4)c1</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	487.4 (M+2H <sup>+</sup> )	3.40
3139	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C3CCCCC3CNC(=O)c4cc5c(s4)nn5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	445.6 (M + H)	2.36
3140	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C3CCCCC3CNC(=O)c4cc(N)c(Cl)cc4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	453.2 (M + H)	2.46
3141	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C3CCCCC3CNC(=O)Cc4cc(OC)c(OC)cc4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	478.4 (M + H)	2.77
3142	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C3CCCCC3CNC(=O)c4cc(O)c(I)cc4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	672.2 (M + H)	3.92

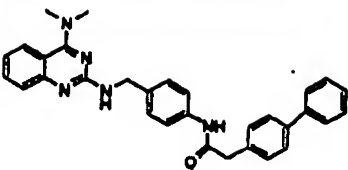
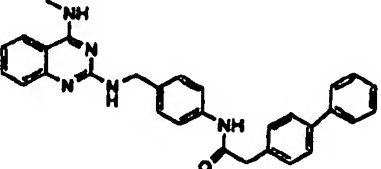
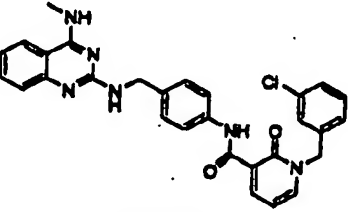
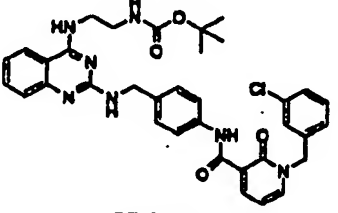
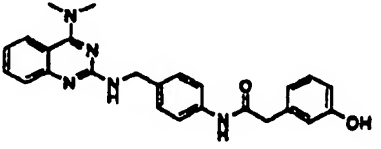
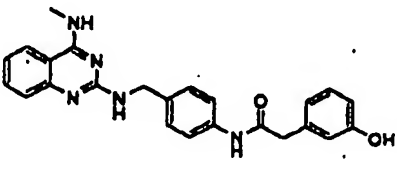
3143	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N1NCC3CCCCC3NC(=O)c4cc(Br)cc(Br)c4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	576.2 (M + H)	3.71
3144	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N1NCC3CCCCC3NC(=O)c4cc(O)cc([N+](=O)[O-])c4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	421.2 (M + H)	2.01
3145	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N1NCC3CCCCC3NC(=O)c4cc([N+](=O)[O-])cc([N+](=O)[O-])c4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	494.4 (M + H)	2.77
3146	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N1NCC3CCCCC3NC(=O)c4ccncc4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	405.6 (M + H)	1.99
3147	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N1NCC3CCCCC3NC(=O)c4ccc(OC(F)(F)F)cc4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	488.4 (M + H)	3.13
3148	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N1NCC3CCCCC3NC(=O)/C=C/c4ccccc4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	430.4 (M + H)	2.91

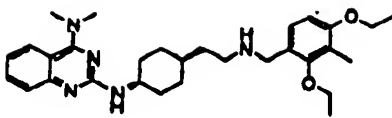
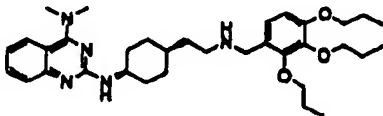
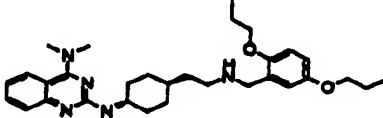
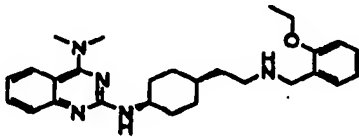
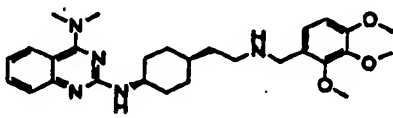
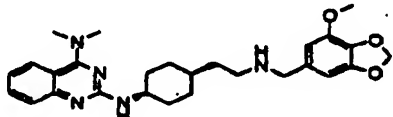
3149	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)C=CC=C2C3CCCCC3CCNC(=O)c4c[nH]c5ccc(O)cc45</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	459.4 (M + H)	2.47
3150	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)C=CC=C2C3CCCCC3CCNC(=O)c4c5cc(C)ccc5c(=O)c6ccccc46</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	486.6 (M + H)	2.93
3151	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)C=CC=C2C3CCCCC3CCNC(=O)c4c5cc(OC)ccc5oc4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	474.4 (M + H)	3.03
3152	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)C=CC=C2C3CCCCC3CCNC(=O)c4cc(O)cc([N+](=O)[O-])cc4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	465.2 (M + H)	3.13
3153	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)C=CC=C2C3CCCCC3CCNC(=O)c4ccncc4Br</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	483.4 (M + H)	2.67
3154	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)C=CC=C2C3CCCCC3CCNC(=O)Cc1cc(OC)c(Br)cc1OC</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	556.4 (M + H)	2.84

3155	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	443.4 (M + H)	2.94
3156	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	508.2 (M + H)	3.20
3157	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	440.0 (M + H)	2.72
3158	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	532.4 (M + H)	3.58
3159	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	535.4 (M + H)	3.51
3160	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	504.4 (M + H)	3.49

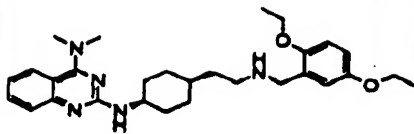
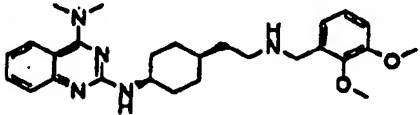
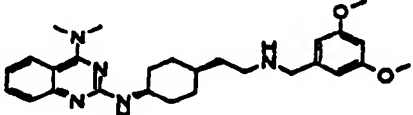
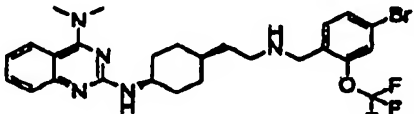
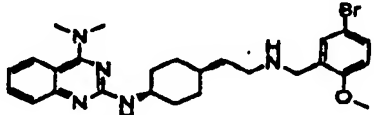
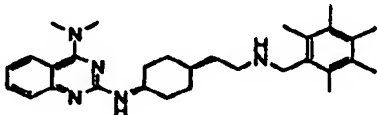
3161	 <chem>CCN(C)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3CC(=O)c4oc(C(F)(F)F)cc4-c5ccc(Cl)cc5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	572.4 (M + H)	3.71
3162	 <chem>Nc1nc2ccccc2n1NC3=CC=C(C=C3)NC(=O)C4=CC=C(C=C4)C5=CC=CC=C5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	460.2 (M + H)	3.80
3163	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)NCCNc1nc2ccccc2n1NC3=CC=C(C=C3)NC(=O)C4=CC=C(C=C4)C5=CC=CC=C5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	589.2 (M + H)	4.00
3164	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NC3=CC=C(C=C3)NC(=O)C4=CC=C(C=C4)C5=CC=C(C=C5)F</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	492.2 (M + H)	3.90
3165	 <chem>Nc1nc2ccccc2n1NC3=CC=C(C=C3)NC(=O)C4=CC=C(C=C4)C5=CC=C(C=C5)F</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	478.2 (M + H)	3.80
3166	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)NCCNc1nc2ccccc2n1NC3=CC=C(C=C3)NC(=O)C4=CC=C(C=C4)C5=CC=C(C=C5)F</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	607.6 (M + H)	4.00

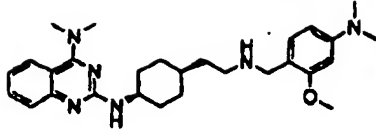
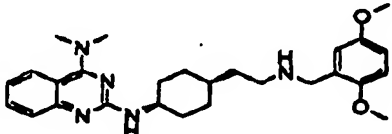
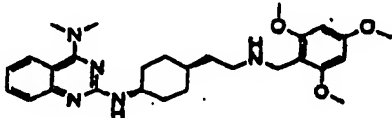
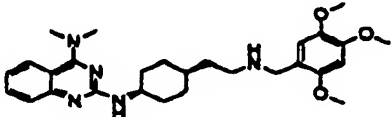
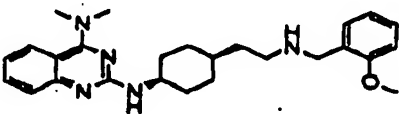
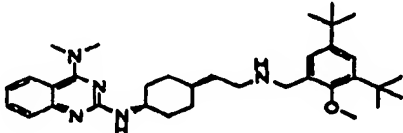
3167	 <chem>CCN(C)c1nc2ccccc2n1CNc3ccc(NC(=O)c4ccc(O)cc4)cc3</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	504.2 (M + H)	3.40
3168	 <chem>CCN(C)c1nc2ccccc2n1CNc3ccc(NC(=O)c4ccc(F)cc4)cc3</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	506.2 (M + H)	3.90
3169	 <chem>CCN(C)c1nc2ccccc2n1CNc3ccc(NC(=O)c4ccc5ccsc5c4)cc3</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	480.2 (M + H)	3.80
3170	 <chem>CCN(C)c1nc2ccccc2n1CNc3ccc(NC(=O)c4ccc5ccsc5c4)cc3</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	466.2 (M + H)	3.70
3171	 <chem>CCN(C)c1nc2ccccc2n1CNc3ccc(NC(=O)c4c(C)nn(c4)C5=CC=C(Cl)C=C5)cc3</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	515.2 (M + H)	3.90
3172	 <chem>CCN(C)c1nc2ccccc2n1CNc3ccc(NC(=O)c4c(C)nn(c4)C5=CC=C(Cl)C=C5)cc3C(=O)OCC(C)(C)C</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	644.2 (M + H)	4.10

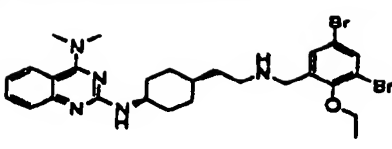
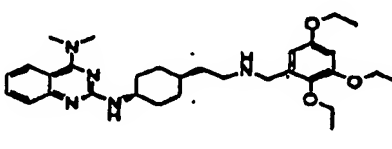
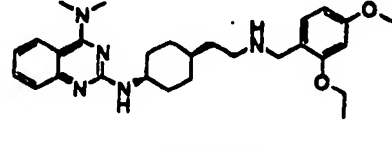
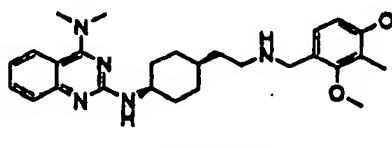
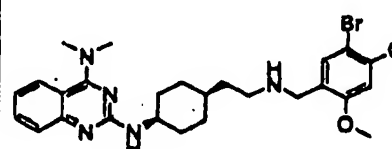
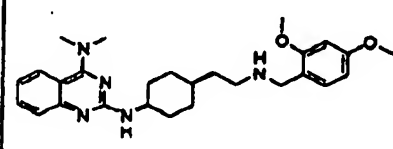
3173	 <chem>CCN(C)c1ccc(NC(=O)Cc2ccc(NC(=O)Cc3ccc(cc3)C4=CC=CC=C4)cc2)cc1</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	488.2 (M + H)	3.90
3174	 <chem>Nc1ccc(NC(=O)Cc2ccc(NC(=O)Cc3ccc(cc3)C4=CC=CC=C4)cc2)cc1</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	474.4 (M + H)	3.80
3175	 <chem>Nc1ccc(NC(=O)Cc2ccc(NC(=O)Cc3ccc(cc3)C4=CC=CC=C4)cc2)cc1</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	525.4 (M + H)	3.70
3176	 <chem>CC(C)(C)C(=O)Nc1ccc(NC(=O)Cc2ccc(NC(=O)Cc3ccc(cc3)C4=CC=CC=C4)cc2)cc1</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	654.2 (M + H)	3.90
3177	 <chem>Nc1ccc(NC(=O)Cc2ccc(NC(=O)Cc3ccc(cc3)C4=CC=CC=C4)cc2)cc1</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	428.2 (M + H)	3.10
3178	 <chem>Nc1ccc(NC(=O)Cc2ccc(NC(=O)Cc3ccc(cc3)C4=CC=CC=C4)cc2)cc1</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	414.4 (M + H)	2.90

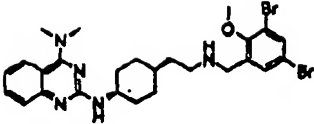
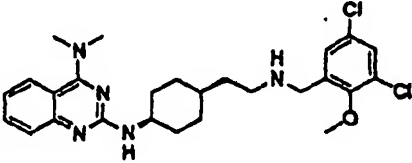
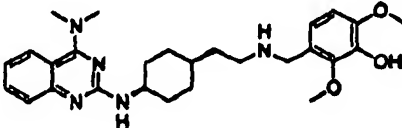
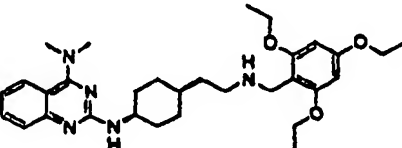
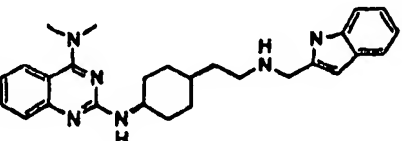
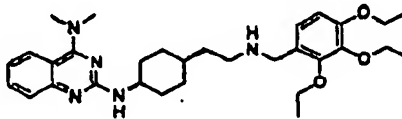
3179	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	506.4 (M + H)	3.04
3180	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	578.8 (M + H)	3.50
3181	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	520.6 (M + H)	3.19
3182	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	448.4 (M + H)	2.80
3183	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	494.6 (M + H)	2.66
3184	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	478.4 (M + H)	2.66

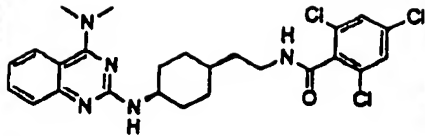
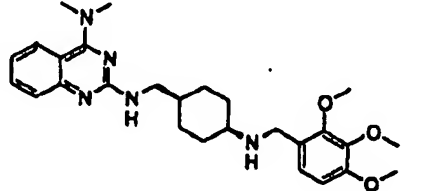
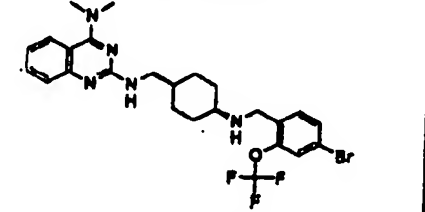
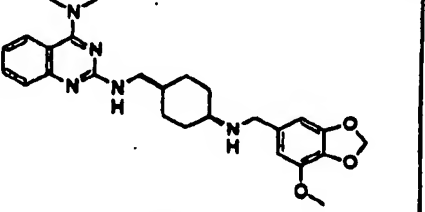
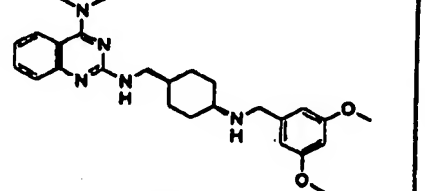
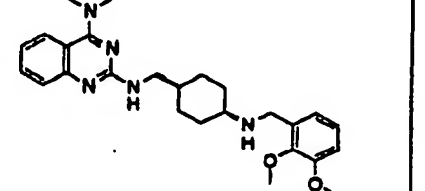


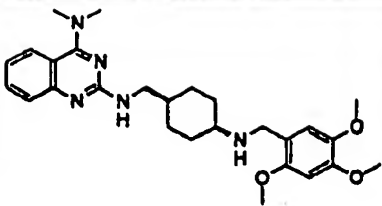
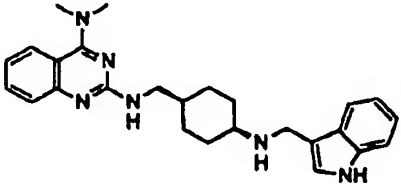
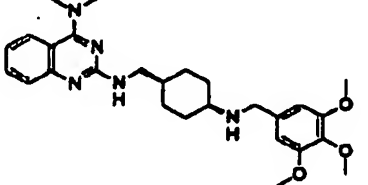
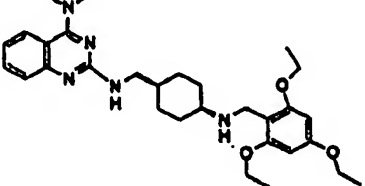
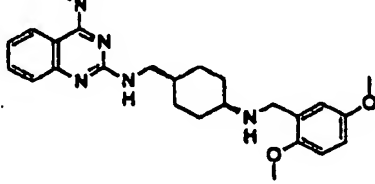
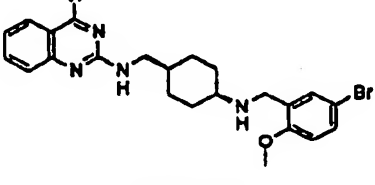
3185	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1)NCC3CCCCC3NCC4=CC(OC)=CC(OC)=C4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	492.6 (M + H)	2.94
3186	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1)NCC3CCCCC3NCC4=CC(OC)=CC(OC)=C4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	464.4 (M + H)	2.65
3187	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1)NCC3CCCCC3NCC4=CC(OC)=CC(OC)=C4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	464.4 (M + H)	2.68
3188	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1)NCC3CCCCC3NCC4=CC(OC(F)(F)F)=CC(Br)=C4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	566.4 (M + H)	3.03
3189	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1)NCC3CCCCC3NCC4=CC(OC)=CC(Br)=C4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	512.6 (M + H)	2.85
3190	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1)NCC3CCCCC3NCC4=C(C)C(C)=CC(C)=C4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	474.4 (M + H)	3.09

3191	 $3\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	477.4 (M + H)	2.51
3192	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	464.4 (M + H)	2.67
3193	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	494.6 (M + H)	2.78
3194	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	494.6 (M + H)	2.60
3195	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	434.6 (M + H)	2.67
3196	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	546.4 (M + H)	4.30

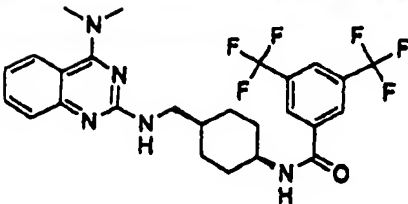
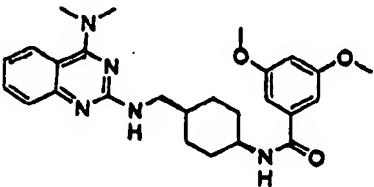
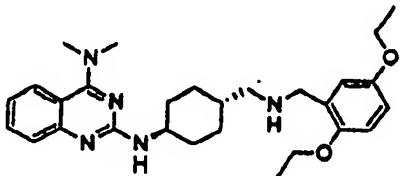
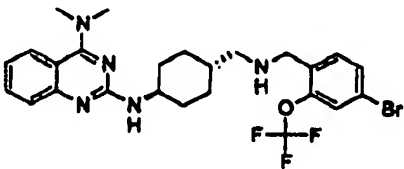
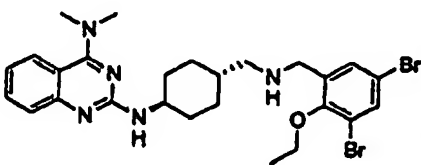
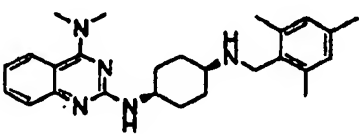
3197	 <chem>CCOC1=CC(=C(C=C1)Br)C(=CC=C1C=C(C=C1)OC)NCCNCC2=NC3=C(NC(=N3)C4=CC=CC=C4N(C)C)N2</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	606.6 (M + H)	3.95
3198	 <chem>CCOC1=CC(=C(C=C1)OC)C(=CC=C1C=C(C=C1)OC)NCCNCC2=NC3=C(NC(=N3)C4=CC=CC=C4N(C)C)N2</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	536.6 (M + H)	3.83
3199	 <chem>CCOC1=CC(=C(C=C1)OC)C(=CC=C1C=C(C=C1)OC)NCCNCC2=NC3=C(NC(=N3)C4=CC=CC=C4N(C)C)N2</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	492.4 (M + H)	2.97
3200	 <chem>COc1cc(OC)c(CCNCC2=NC3=C(NC(=N3)C4=CC=CC=C4N(C)C)N2)cc1</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	478.4 (M + H)	2.79
3201	 <chem>COc1cc(OC)c(CCNCC2=NC3=C(NC(=N3)C4=CC=CC=C4N(C)C)N2)cc1Br</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	542.0 (M + H)	2.85
3202	 <chem>CCOC1=CC(=C(C=C1)OC)C(=CC=C1C=C(C=C1)OC)NCCNCC2=NC3=C(NC(=N3)C4=CC=CC=C4N(C)C)N2</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	492.6 (M + H)	2.81

3203	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	590.4 (M + H)	3.02
3204	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	502.2 (M + H)	2.91
3205	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	480.4 (M + H)	2.51
3206	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	536.4 (M + H)	3.21
3207	 $3\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	443.6 (M + H)	2.66
3208	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	536.4 (M + H)	3.08

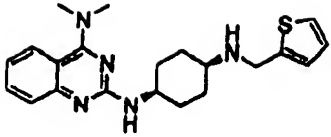
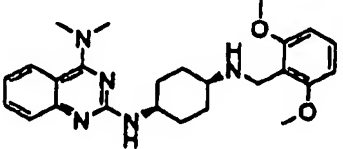
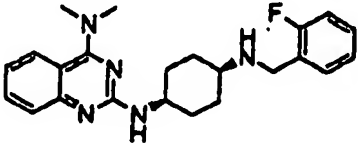
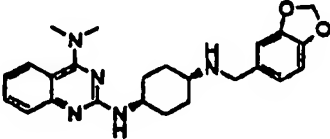
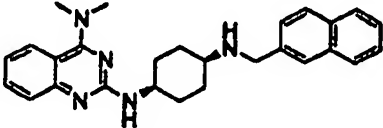
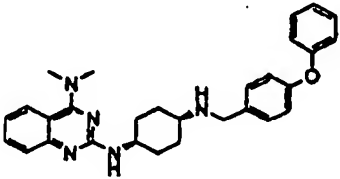
3209	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1CCNCC3CCCCC3NC(=O)c4cc(Cl)cc(Cl)c4)cc3ccccc13</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	520.0 (M + H)	3.51
3210	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1CCNCC3CCCCC3NC(=O)Cc4cc(OC)c(OC)c(OC)c4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	480.4 (M + H)	2.58
3211	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1CCNCC3CCCCC3NC(=O)Cc4cc(Br)cc(C(F)(F)F)c4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	552.0 (M + H)	3.11
3212	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1CCNCC3CCCCC3NC(=O)Cc4c5ccccc4O5C(=O)c6cc(OC)ccc6</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	464.4 (M + H)	3.22
3213	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1CCNCC3CCCCC3NC(=O)Cc4cc(OC)cc(OC)c4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	450.4 (M + H)	2.70
3214	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1CCNCC3CCCCC3NC(=O)Cc4cc(OC)cc(OC)c4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	450.4 (M + H)	2.58

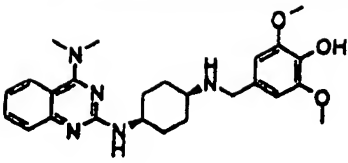
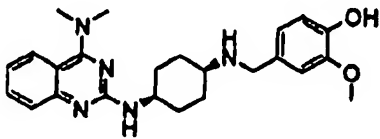
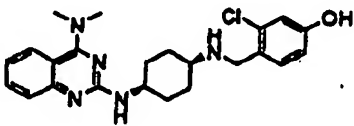
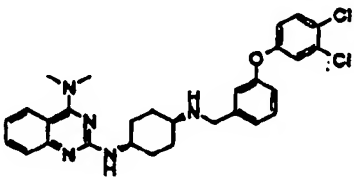
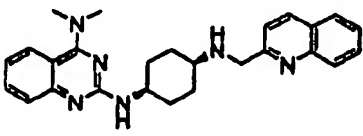
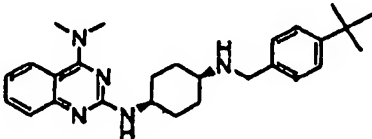
3215	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)C=CC=C2N=NC3=CC=CC=C3N3CCCCC3NCC4=CC(OC)=C(OC)C=C4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	480.4 (M + H)	2.73
3216	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)C=CC=C2N=NC3=CC=CC=C3N3CCCCC3NCC4=CC=C5C(=C4)NCC5</chem> $3\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	429.4 (M + H)	3.29
3217	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)C=CC=C2N=NC3=CC=CC=C3N3CCCCC3NCC4=CC(OC)=C(OC)C=C4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	480.2 (M + H)	2.78
3218	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)C=CC=C2N=NC3=CC=CC=C3N3CCCCC3NCC4=CC(OC)=C(OC)C=C4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	522.4 (M + H)	3.77
3219	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)C=CC=C2N=NC3=CC=CC=C3N3CCCCC3NCC4=CC(OC)=C(OC)C=C4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	450.2 (M + H)	2.57
3220	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)C=CC=C2N=NC3=CC=CC=C3N3CCCCC3NCC4=CC(OC)=C(Br)C=C4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	498.0 (M + H)	2.97

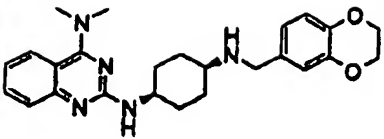
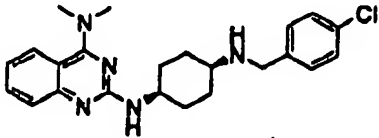
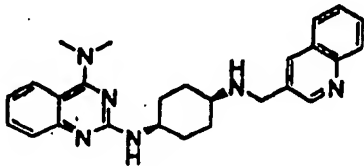
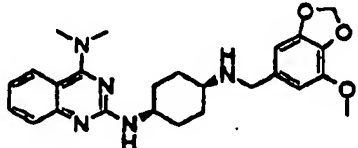
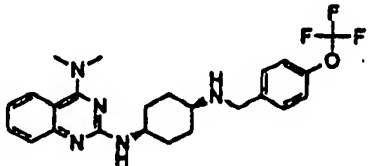
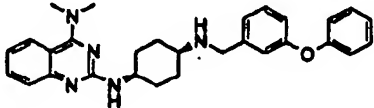
3221	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)CN(C2=CC=CC=C2)N3=NC(=C(N3CC4=CC=CC=C4)C5=CC=CC=C5)CC6=CC=CC=C6</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	478.4 (M + H)	3.17
3222	 <chem>COc1cc(OC)c(OC)cc1CN(C2=CC=CC=C2)N3=NC(=C(N3CC4=CC=CC=C4)C5=CC=CC=C5)CC6=CC=CC=C6</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	480.0 (M + H)	3.08
3223	 <chem>CCOC1=CC=C(Br)C=C1CN(C2=CC=CC=C2)N3=NC(=C(N3CC4=CC=CC=C4)C5=CC=CC=C5)CC6=CC=CC=C6</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	590.2 (M + H)	4.20
3224	 <chem>COc1cc(Br)cc(Br)c1CN(C2=CC=CC=C2)N3=NC(=C(N3CC4=CC=CC=C4)C5=CC=CC=C5)CC6=CC=CC=C6</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	576.4 (M + H)	3.95
3225	 <chem>CCOC1=CC=C(Br)C=C1CN(C2=CC=CC=C2)N3=NC(=C(N3CC4=CC=CC=C4)C5=CC=CC=C5)CC6=CC=CC=C6</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	512.4 (M + H)	3.86
3226	 <chem>Clc1cc(Cl)ccc1C(=O)N(C2=CC=CC=C2)N3=NC(=C(N3CC4=CC=CC=C4)C5=CC=CC=C5)CC6=CC=CC=C6</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	472.4 (M + H)	3.07

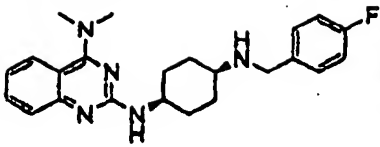
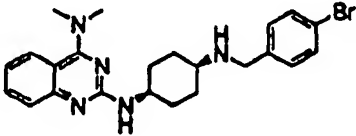
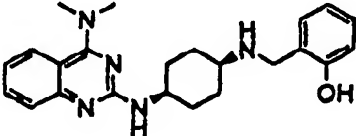
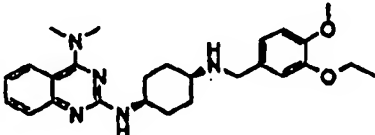
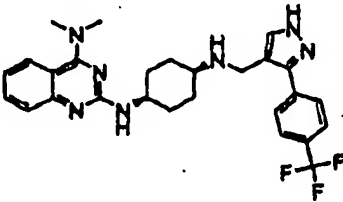
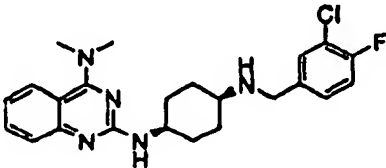
3227	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	540.6 (M + H)	3.75
3228	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	464.4 (M + H)	3.07
3229	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	478.4 (M + H)	3.40
3230	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	552.6 (M + H)	3.50
3231	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	590.2 (M + H)	3.60
3232	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	418.6 (M + H)	3.25

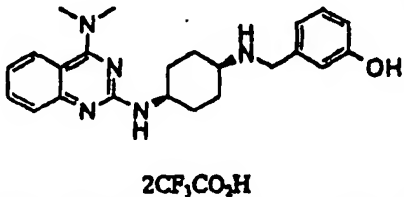

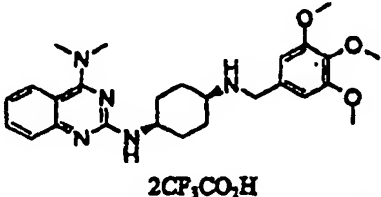
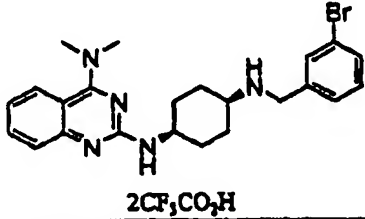
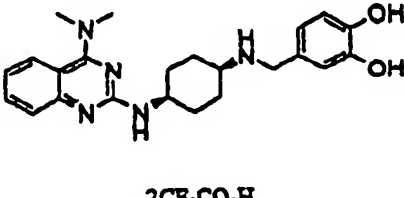
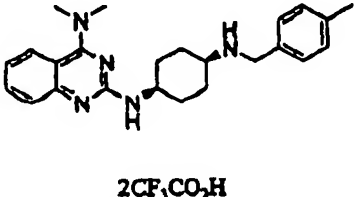


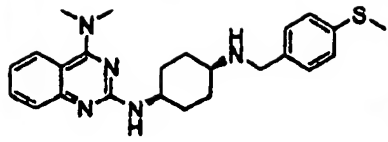
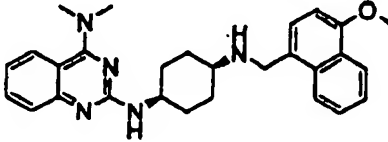
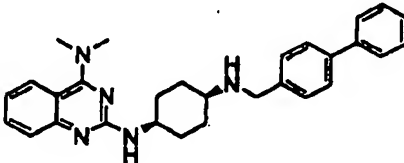
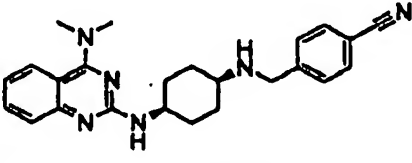
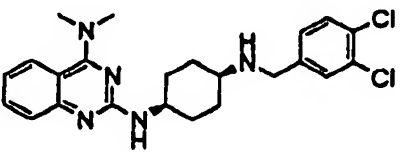
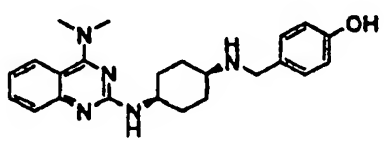
3233	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3NC4=CC=CC=C4S</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	382.2 (M + H)	2.67
3234	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3NC4=CC(OC)=CC(OC)=C4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	436.4 (M + H)	3.05
3235	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3NC4=CC=C(C=C4)F</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	394.4 (M + H)	2.75
3236	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3NC4=CC=C(C=C4)O5C=CC=CO5</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	420.4 (M + H)	2.82
3237	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3NC4=CC5=CC=CC=C5C=C4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	426.4 (M + H)	3.17
3238	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3NC4=CC=C(C=C4)Oc5ccccc5</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	468.4 (M + H)	3.44

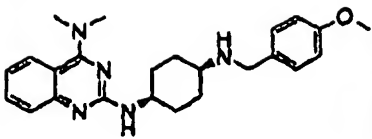
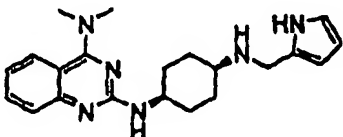
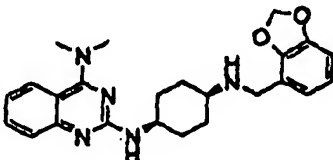
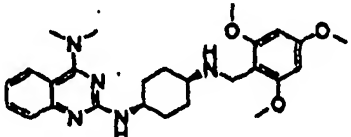
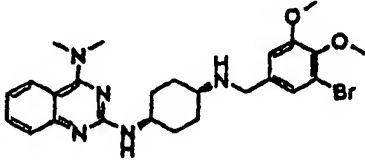
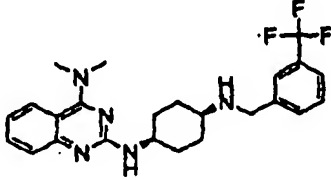
3239	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2c1)NCC3CCCCC3NCC4=CC(OC)=C(OC)C=C4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	452.2 (M + H)	2.69
3240	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2c1)NCC3CCCCC3NCC4=CC(OC)=CC=C4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	436.4 (M + H)	2.80
3241	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2c1)NCC3CCCCC3NCC4=CC(=C(C=C4)O)C=C4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	426.2 (M + H)	2.79
3242	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2c1)NCC3CCCCC3NCC4=CC=C(C=C4)Oc5ccc(Cl)c(Cl)c5</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	536.4 (M + H)	3.75
3243	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2c1)NCC3CCCCC3NCC4=CC=CC=C5N=CC=CC=C45</chem> $3\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	427.2 (M + H)	2.95
3244	 <chem>CC(C)(C)c1ccc(cc1)CNCC2CCCCC2NCC3=NC4=CC=CC=C4N(C)C3=NC5=CC=CC=C54</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	432.4 (M + H)	3.41

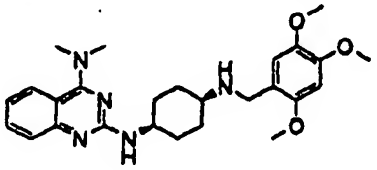
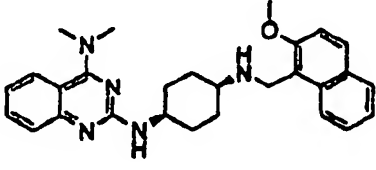
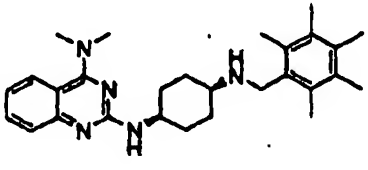
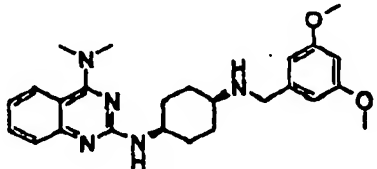
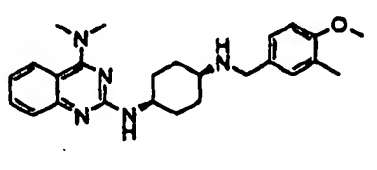
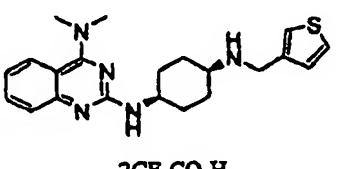
3245	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2c1)NCC3CCCCC3NCC4C5=CC=CC=C5OCC45</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	434.2 (M + H)	2.84
3246	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2c1)NCC3CCCCC3NCC4=CC=C(C=C4)Cl</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	410.2 (M + H)	3.02
3247	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2c1)NCC3CCCCC3NCC4=CC=CC=C4N</chem> $3\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	427.4 (M + H)	2.61
3248	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2c1)NCC3CCCCC3NCC4C5=CC(OC)=CC=C5OCC45</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	450.4 (M + H)	2.91
3249	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2c1)NCC3CCCCC3NCC4=CC=C(C=C4)OC(F)(F)F</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	460.4 (M + H)	3.19
3250	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2c1)NCC3CCCCC3NCC4=CC=C(C=C4)Oc5ccccc5</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	468.4 (M + H)	2.79

3251	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C3CCCCC3NC4=CC=CC=C4F)nc5ccccc15</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	394.4 (M + H)	2.83
3252	 <chem>BrC1=CC=C(C=C1)CN2CCCCC2NC3=C4N=CN(C)C5=CC=CC=C4N=CN35</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	454.2 (M + H)	3.08
3253	 <chem>Oc1cccc(CN2CCCCC2NC3=C4N=CN(C)C5=CC=CC=C4N=CN35)c1</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	392.4 (M + H)	2.73
3254	 <chem>COc1cc(OC)ccc(CN2CCCCC2NC3=C4N=CN(C)C5=CC=CC=C4N=CN35)c1</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	450.4 (M + H)	2.92
3255	 <chem>CN1C=NC(C2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F)=NN1CN3CCCCC3NC4=C5N=CN(C)C6=CC=CC=C5N=CN46</chem> $3\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	510.4 (M + H)	3.17
3256	 <chem>Fc1cc(Cl)ccc(CN2CCCCC2NC3=C4N=CN(C)C5=CC=CC=C4N=CN35)c1</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	428.2 (M + H)	3.08

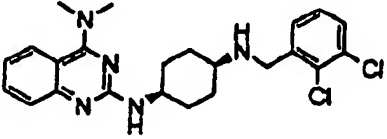
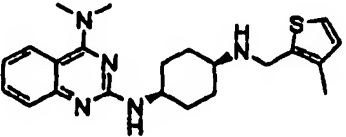
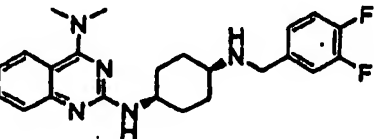
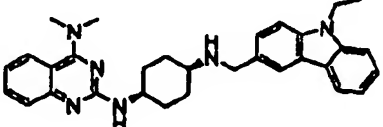
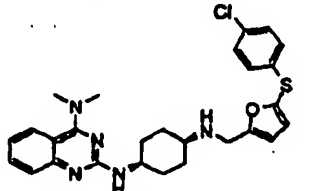
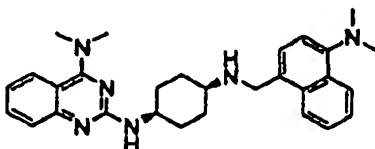
3257	 <chem>CN(C)N(c1ccccc1)N2CCCC(N2Cc3ccc(O)cc3)N(C)Cc4ccc(C)cc4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	392.4 (M + H)	2.63
3258	 <chem>CN(C)N(c1ccccc1)N2CCCC(N2Cc3cc(F)c(F)cc3)N(C)Cc4ccc(C)cc4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	412.2 (M + H)	2.83
3259	 <chem>CN(C)N(c1ccccc1)N2CCCC(N2Cc3cc(OC)c(OC)c(OC)c3)N(C)Cc4ccc(C)cc4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	466.4 (M + H)	2.89
3260	 <chem>CN(C)N(c1ccccc1)N2CCCC(N2Cc3ccc(Br)cc3)N(C)Cc4ccc(C)cc4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	454.0 (M + H)	3.05
3261	 <chem>CN(C)N(c1ccccc1)N2CCCC(N2Cc3cc(O)c(O)cc3)N(C)Cc4ccc(C)cc4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	408.2 (M + H)	2.53
3262	 <chem>CN(C)N(c1ccccc1)N2CCCC(N2Cc3ccc(C)cc3)N(C)Cc4ccc(C)cc4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	390.4 (M + H)	2.92

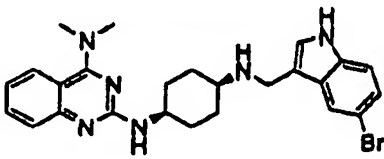
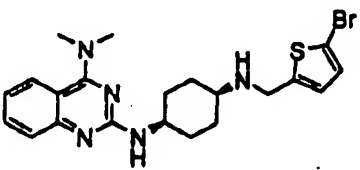
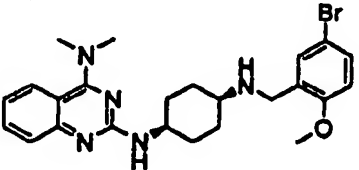
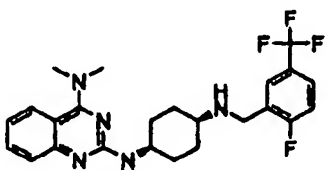
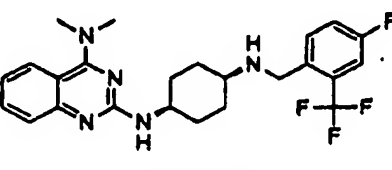
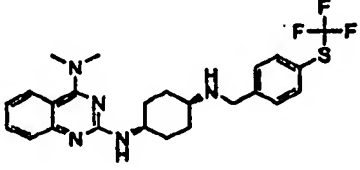
3263	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1CNCC3=CC=C(C=C3)S)C4=CC=CC=C4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	422.2 (M + H)	3.05
3264	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1CNCC3=CC=C(OC)C=C3)C4=CC=CC=C4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	456.4 (M + H)	3.25
3265	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1CNCC3=CC=C(C=C3)C4=CC=CC=C4)C5=CC=CC=C5</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	452.2 (M + H)	3.37
3266	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1CNCC3=CC=C(C=C3)C#N)C4=CC=CC=C4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	401.2 (M + H)	2.76
3267	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1CNCC3=CC=C(Cl)C(Cl)=C3)C4=CC=CC=C4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	444.4 (M + H)	3.17
3268	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1CNCC3=CC=C(O)C=C3)C4=CC=CC=C4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	392.4 (M + H)	2.61

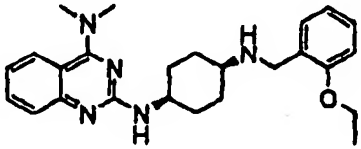
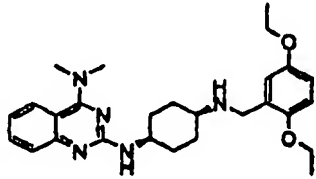
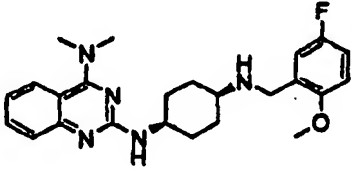
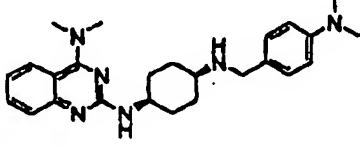
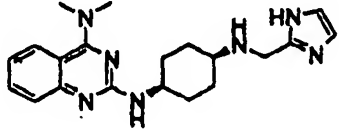
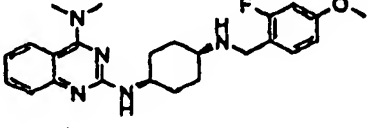
3269	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	406.4 (M + H)	2.86
3270	 $3\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	365.4 (M + H)	2.61
3271	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	420.4 (M + H)	2.83
3272	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	466.4 (M + H)	3.10
3273	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	514.4 (M + H)	3.13
3274	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	444.4 (M + H)	3.17

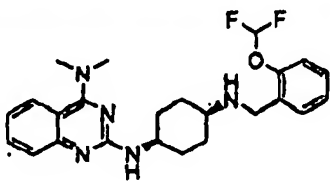
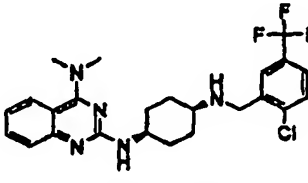
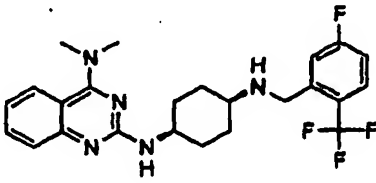
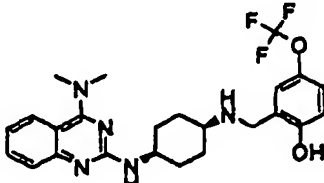
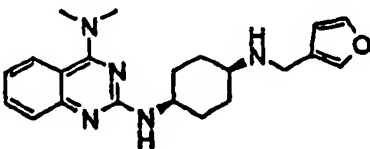
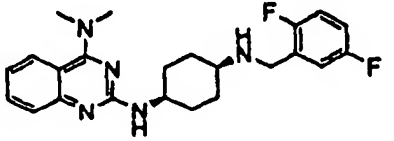
3275	 <chem>COc1ccc(cc1)CNc2ccccc2Nc3nc(C)c4ccccc34</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	466.4 (M + H)	2.86
3276	 <chem>COc1ccc2ccccc2n1c3nc(C)c4ccccc34Nc5ccccc5Nc6ccccc6Nc7ccccc7Nc8ccccc8Nc9ccccc9N</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	456.2 (M + H)	3.22
3277	 <chem>Cc1ccc2ccccc2n1c3nc(C)c4ccccc34Nc5ccccc5Nc6ccccc6Nc7ccccc7Nc8ccccc8Nc9ccccc9N</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	446.6 (M + H)	3.45
3278	 <chem>COc1ccc(cc1)CNc2ccccc2Nc3nc(C)c4ccccc34</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	436.4 (M + H)	2.95
3279	 <chem>COc1ccc(cc1)CNc2ccccc2Nc3nc(C)c4ccccc34</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	420.2 (M + H)	3.03
3280	 <chem>Cc1ccc2ccccc2n1c3nc(C)c4ccccc34Nc5ccccc5Nc6ccccc6Nc7ccccc7Nc8ccccc8Nc9ccccc9N</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	382.4 (M + H)	2.72

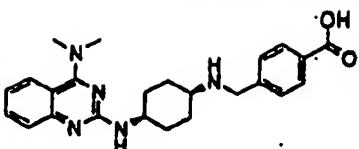
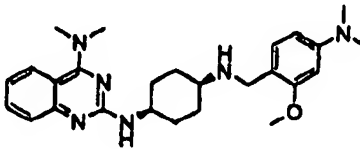
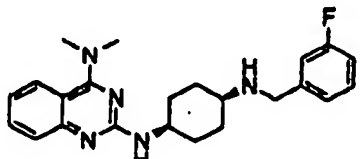
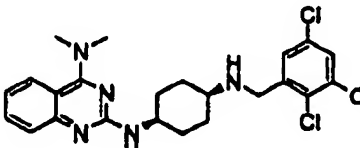
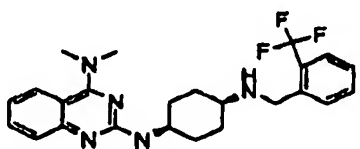
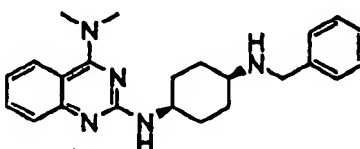


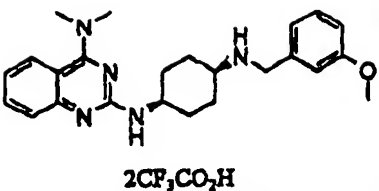
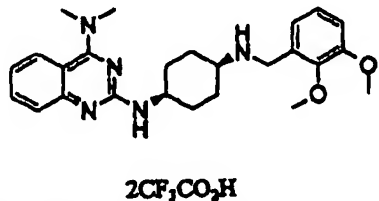
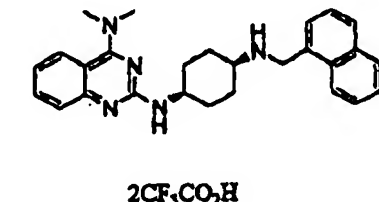
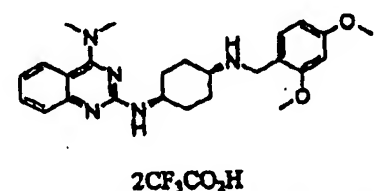
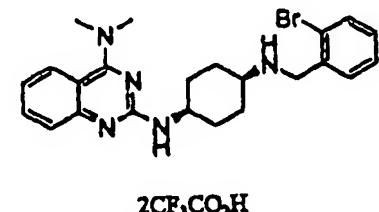
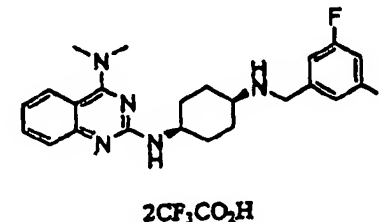
3281	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1CNC3CCCCC3CNc4cc(Cl)cc(Cl)c4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	444.4 (M + H)	3.07
3282	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1CNC3CCCCC3CNc4cc(C)s4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	396.2 (M + H)	2.79
3283	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1CNC3CCCCC3CNc4cc(F)cc(F)c4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	412.4 (M + H)	2.95
3284	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1CNC3CCCCC3CNc4c5ccccc5[nH]4C</chem> $32\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	493.4 (M + H)	3.57
3285	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1CNC3CCCCC3CNc4oc(CSc5ccc(Cl)cc5)c4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	508.2 (M + H)	3.52
3286	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1CNC3CCCCC3CNc4c5ccccc5[nH]4C</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	469.6 (M + H)	2.76

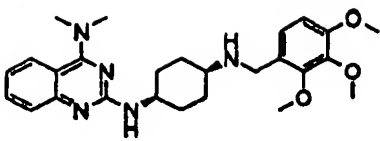
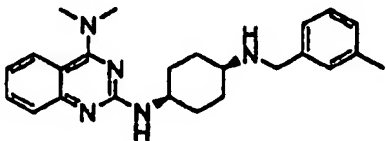
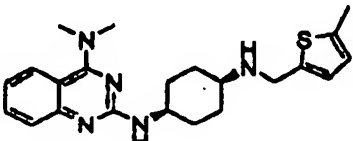
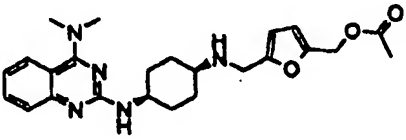
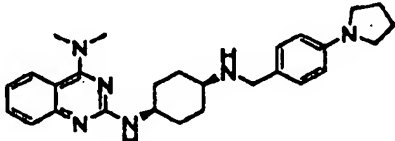
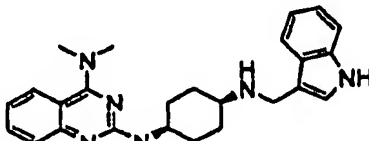
3287	 3CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	493.2 (M + H)	3.17
3288	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	460.2 (M + H)	2.95
3289	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	484.2 (M + H)	3.14
3290	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	462.2 (M + H)	3.11
3291	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	462.2 (M + H)	3.11
3292	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	476.4 (M + H)	3.39

3293	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	420.4 (M + H)	3.05
3294	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	464.2 (M + H)	3.21
3295	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	424.2 (M + H)	2.94
3296	 $3\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	419.4 (M + H)	2.51
3297	 $3\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	366.4 (M + H)	2.26
3298	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	424.2 (M + H)	2.93

		ESI-MS	
3299	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1)NCC3CCCCC3NCCc4ccccc4OC(F)F</chem> $2CF_3CO_2H$	442.4 (M + H)	2.97
3300	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1)NCC3CCCCC3NCCc4cc(Cl)ccc4C(F)(F)F</chem> $2CF_3CO_2H$	478.2 (M + H)	3.19
3301	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1)NCC3CCCCC3NCCc4cc(C(F)(F)F)c(C(F)(F)F)c4</chem> $2CF_3CO_2H$	462.2 (M + H)	3.05
3302	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1)NCC3CCCCC3NCCc4ccc(OC(F)(F)F)cc4O</chem> $2CF_3CO_2H$	476.4 (M + H)	3.20
3303	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1)NCC3CCCCC3NCCc4ccoc4</chem> $2CF_3CO_2H$	366.4 (M + H)	2.64
3304	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1)NCC3CCCCC3NCCc4cc(F)cc(F)c4</chem> $2CF_3CO_2H$	412.4 (M + H)	2.85

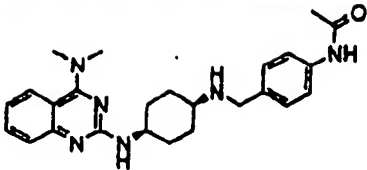
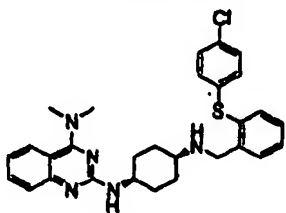
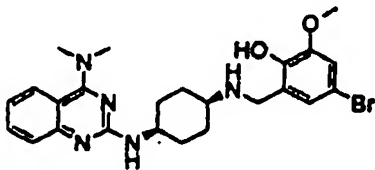
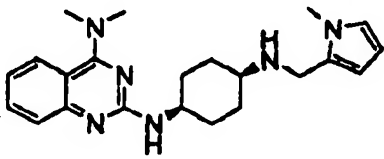
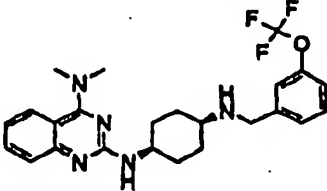
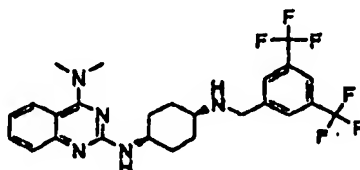
3305	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1)C(=O)O</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	420.4 (M + H)	2.67
3306	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1)C(=O)O</chem> $3\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	449.4 (M + H)	2.74
3307	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1)C(=O)O</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	394.4 (M + H)	2.86
3308	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1)C(=O)O</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	478.2 (M + H)	3.38
3309	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1)C(=O)O</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	444.4 (M + H)	3.09
3310	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1)C(=O)O</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	376.4 (M + H)	2.82

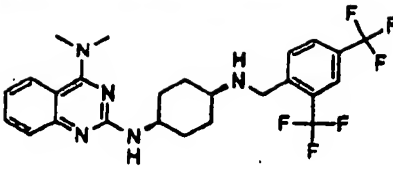
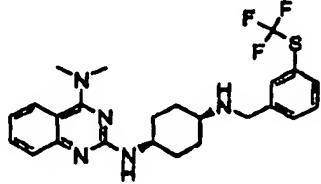
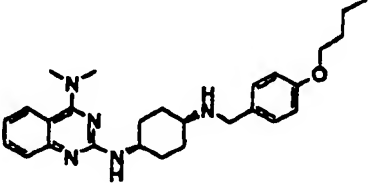
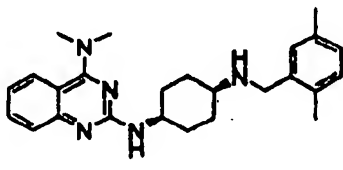
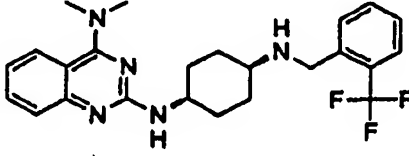
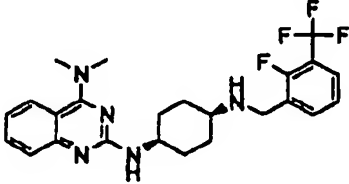
3311	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1NC3CCCCC3NC4=CC=C(OC)C=C4)C5=CC=CC=C5.CF(C)(F)C(=O)O</chem>	406.4 (M + H)	2.87
3312	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1NC3CCCCC3NC4=CC(OC)=C(OC)C=C4)C5=CC=CC=C5.CF(C)(F)C(=O)O</chem>	436.4 (M + H)	2.91
3313	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1NC3CCCCC3NC4=CC5=CC=CC=C5C=C4)C6=CC=CC=C6.CF(C)(F)C(=O)O</chem>	426.2 (M + H)	3.13
3314	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1NC3CCCCC3NC4=CC(OC)=CC(OC)=C4)C5=CC=CC=C5.CF(C)(F)C(=O)O</chem>	436.4 (M + H)	2.99
3315	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1NC3CCCCC3NC4=CC=CC=C4Br)C5=CC=CC=C5.CF(C)(F)C(=O)O</chem>	454.0 (M + H)	2.97
3316	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1NC3CCCCC3NC4=CC(F)=CC(F)=C4)C5=CC=CC=C5.CF(C)(F)C(=O)O</chem>	412.4 (M + H)	2.92

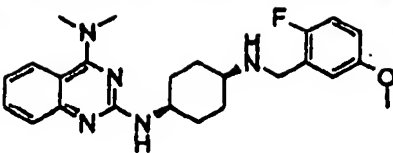
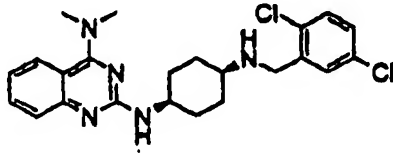
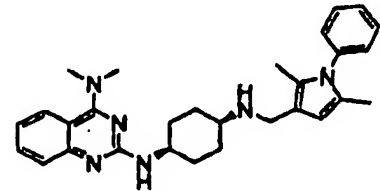
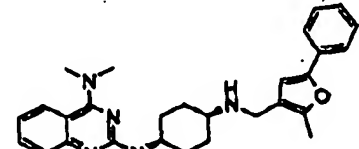
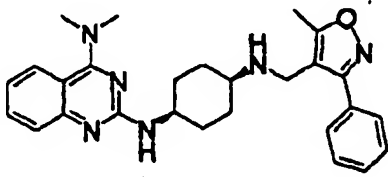
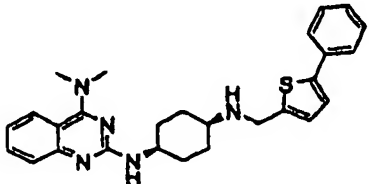
3317	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3NC4=CC(OC)=C(OC)C(OC)=C4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	466.4 (M + H)	2.95
3318	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3NC4=CC=C(C)C=C4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	390.4 (M + H)	2.95
3319	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3NC4=CSC(C)=C4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	396.2 (M + H)	2.89
3320	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3NC4=COC(=O)C=C4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	438.2 (M + H)	2.76
3321	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3NC4=CC=C(N5CCCC5)C=C4</chem> $3\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	445.4 (M + H)	3.16
3322	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3NC4=Cc5c[nH]c6ccccc56</chem> $3\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	415.4 (M + H)	2.96

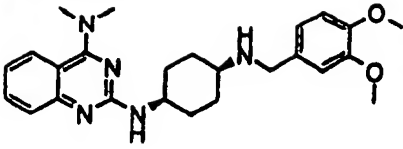
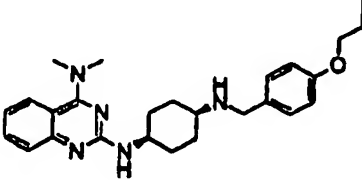
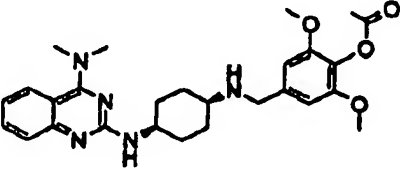
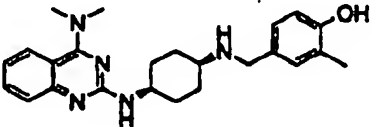
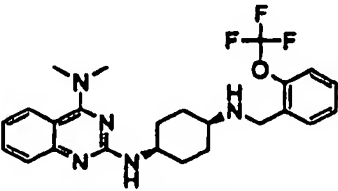
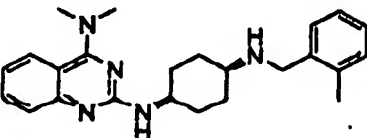
3323	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1)C3=CC=CC=C3N3CCCCC3NC4=CC=C(C=C4)OC</chem> $3\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	445.4 (M + H)	2.96
3324	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1)C3=CC=CC=C3N3CCCCC3NC4=CC(=C(C=C4)Br)C=C4C</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	504.2 (M + H)	3.11
3325	 <chem>CC(C)Oc1ccc(cc1)CN2CCCCC2N3C4=CC=CC=C4N5C6=CC=CC=C6N(C)C5=N3</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	434.4 (M + H)	3.17
3326	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1)C3=CC=CC=C3N3CCCCC3NC4=CC=C(C=C4)C(F)(F)F</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	476.2 (M + H)	3.27
3327	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1)C3=CC=CC=C3N3CCCCC3NC4=CC(=C(C=C4)Br)OC</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	514.4 (M + H)	3.07
3328	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1)C3=CC=CC=C3N3CCCCC3NC4=CC(=C(C=C4)F)C(F)(F)F</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	462.2 (M + H)	2.99

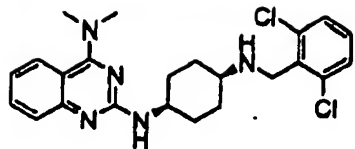
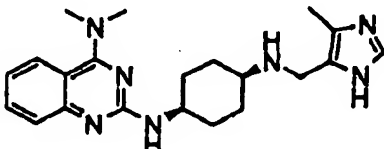
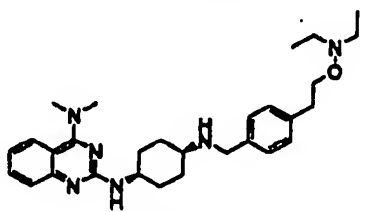
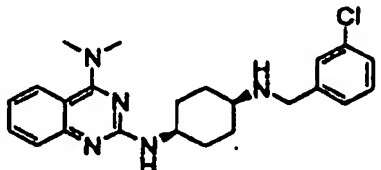
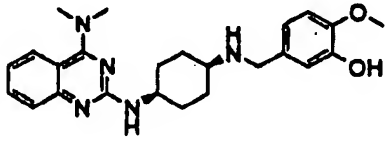
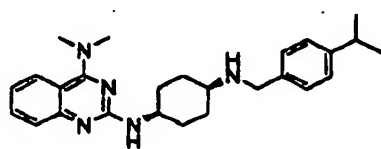


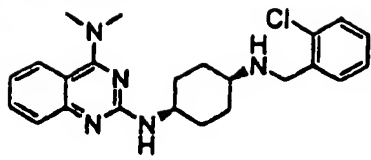
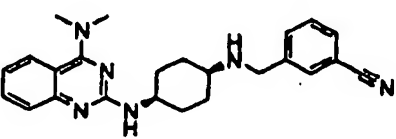
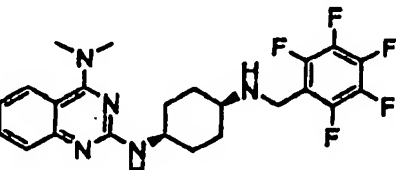
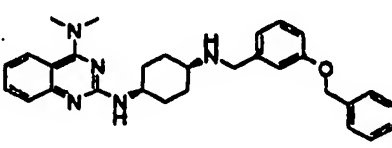
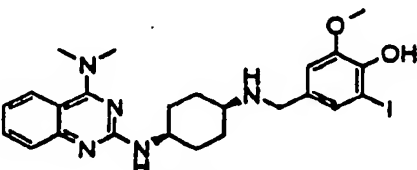
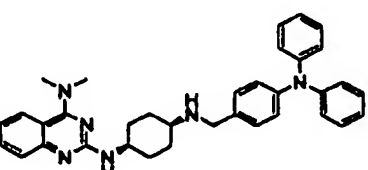
3329	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(cc1)CNc2ccccc2Nc3nc4ccccc4n3C</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	433.2 (M + H)	2.63
3330	 <chem>Clc1ccc(cc1)CNc2ccccc2Nc3nc4ccccc4n3C</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	518.4 (M + H)	3.63
3331	 <chem>Oc1cc(Br)ccc1CNc2ccccc2Nc3nc4ccccc4n3C</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	500.4 (M + H)	3.09
3332	 <chem>c1ccncc1CNc2ccccc2Nc3nc4ccccc4n3C</chem> $3\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	379.4 (M + H)	2.77
3333	 <chem>COc1ccc(cc1)CNc2ccccc2Nc3nc4ccccc4n3C(F)(F)F</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	460.2 (M + H)	3.31
3334	 <chem>Fc1cc(F)ccc1CNc2ccccc2Nc3nc4ccccc4n3C</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	512.4 (M + H)	3.51

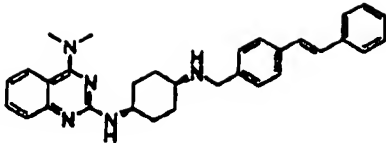
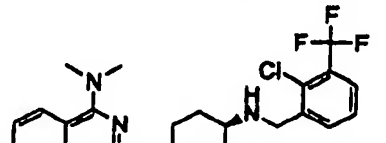
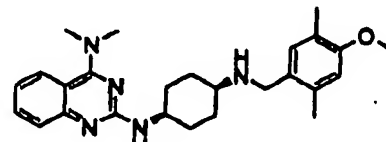
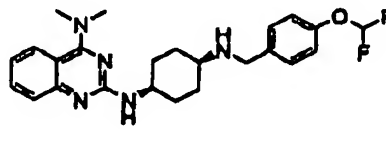
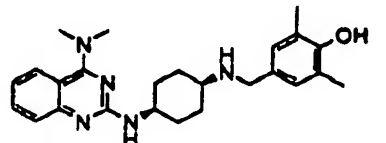
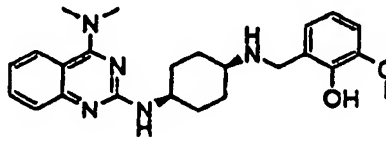
3335	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	512.6 (M + H)	3.51
3336	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	476.2 (M + H)	3.39
3337	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	448.4 (M + H)	3.42
3338	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	404.4 (M + H)	3.17
3339	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	444.4 (M + H)	3.13
3340	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	462.2 (M + H)	3.21

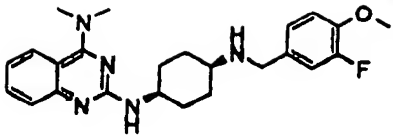
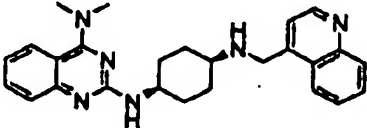
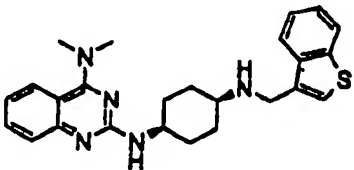
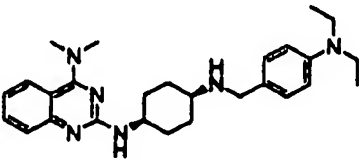
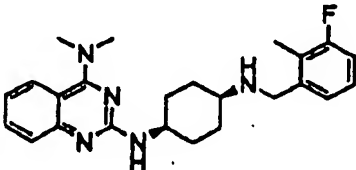
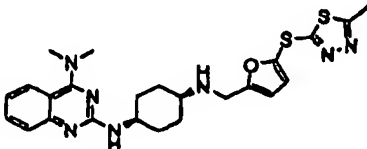
3341	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3NC4=CC=C(C=C4)F</chem> <chem>COc1ccc(cc1)CNC3CCCCC3NC4=CC=CC=C4N(C)C</chem> <chem>2CF3CO2H</chem>	424.2 (M + H)	2.97
3342	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3NC4=CC=C(C=C4)Cl</chem> <chem>Clc1cc(Cl)ccc1CNC3CCCCC3NC4=CC=CC=C4N(C)C</chem> <chem>2CF3CO2H</chem>	444.6 (M + H)	3.16
3343	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3NC4=CC=C(C=C4)C5=CC=CC=C5</chem> <chem>Cc1cc(C=C1)CNC3CCCCC3NC4=CC=CC=C4N(C)C</chem> <chem>3CF3CO2H</chem>	469.4 (M + H)	3.47
3344	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3NC4=CC=C(C=C4)C5=CC=CC=C5</chem> <chem>Cc1cc(C=C1)CNC3CCCCC3NC4=CC=CC=C4N(C)C</chem> <chem>2CF3CO2H</chem>	456.4 (M + H)	3.47
3345	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3NC4=CC=C(C=C4)C5=CC=CC=C5</chem> <chem>Cc1cc(C=C1)CNC3CCCCC3NC4=CC=CC=C4N(C)C</chem> <chem>2CF3CO2H</chem>	457.4 (M + H)	3.09
3346	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3NC4=CC=C(C=C4)C5=CC=CC=C5</chem> <chem>c1cc(C=C1)CNC3CCCCC3NC4=CC=CC=C4N(C)C</chem> <chem>2CF3CO2H</chem>	458.2 (M + H)	3.37

3347	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3NCc4cc(OC)c(OC)cc4</chem> $2CF_3CO_2H$	436.4 (M + H)	2.83
3348	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3NCc4ccc(OCC)cc4</chem> $2CF_3CO_2H$	434.4 (M + H)	3.30
3349	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3NCc4cc(OC)c(OC)c(C(=O)OC)c4</chem> $2CF_3CO_2H$	494.4 (M + H)	2.98
3350	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3NCc4cc(O)c(C)cc4</chem> $2CF_3CO_2H$	406.4 (M + H)	2.80
3351	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3NCc4ccccc4OC(F)(F)F</chem> $2CF_3CO_2H$	460.4 (M + H)	3.20
3352	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3NCc4ccccc4C</chem> $2CF_3CO_2H$	390.4 (M + H)	2.97

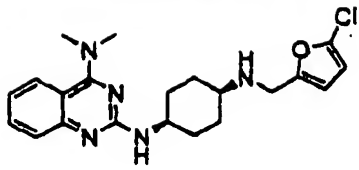
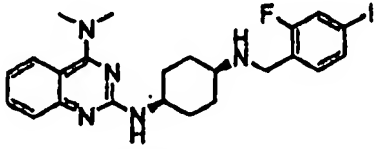
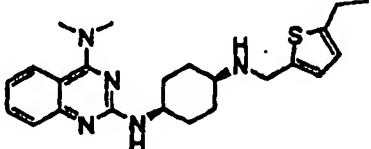
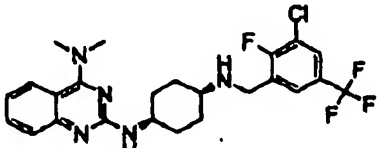
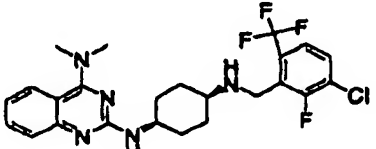
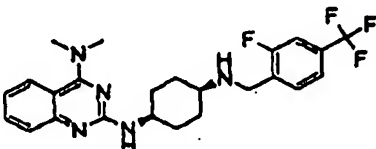
3353	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2c1)NCC3CCCCC3NCC4=CC(=C(C=C4)Cl)Cl</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	444.2 (M + H)	3.01
3354	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2c1)NCC3CCCCC3NCC4=CN=CN4</chem> $3\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	380.2 (M + H)	2.27
3355	 <chem>CCN(CC)CCc1ccc(cc1)CNCC2CCCCC2NCC3=NC4=CC=CC=C4N(C)C3=NC5=CC=CC=C54</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	491.4 (M + H)	2.55
3356	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2c1)NCC3CCCCC3NCC4=CC=C(C=C4)Cl</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	410.4 (M + H)	3.05
3357	 <chem>OC1=CC(=C(C=C1)O)CNCC2CCCCC2NCC3=NC4=CC=CC=C4N(C)C3=NC5=CC=CC=C54</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	422.2 (M + H)	2.69
3358	 <chem>CC(C)Cc1ccc(cc1)CNCC2CCCCC2NCC3=NC4=CC=CC=C4N(C)C3=NC5=CC=CC=C54</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	418.6 (M + H)	3.36

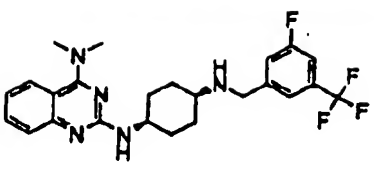
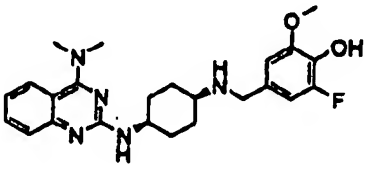
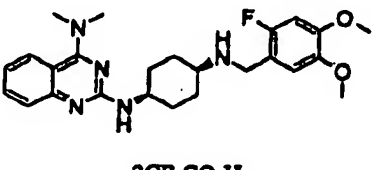
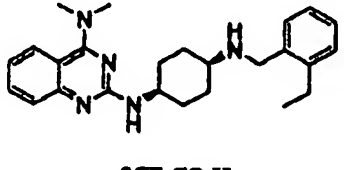
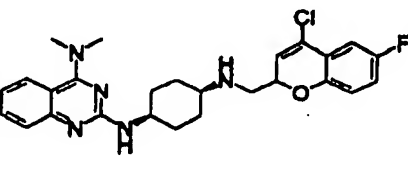
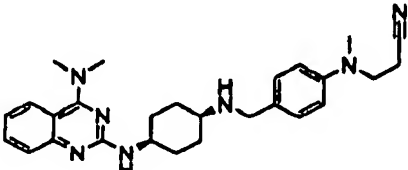
3359	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	410.4 (M + H)	2.97
3360	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	401.2 (M + H)	2.81
3361	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	466.2 (M + H)	3.01
3362	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	482.4 (M + H)	3.43
3363	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	548.4 (M + H)	3.03
3364	 $3\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	543.6 (M + H)	3.95

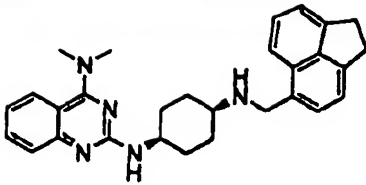
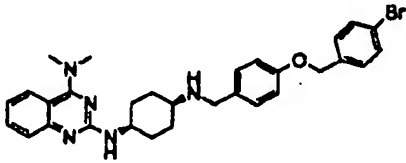
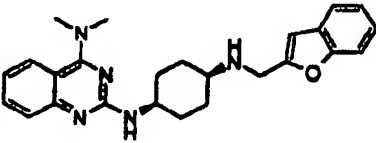
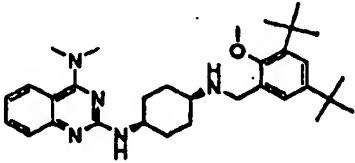
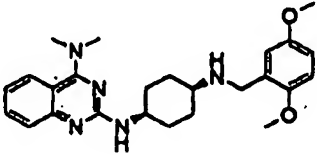
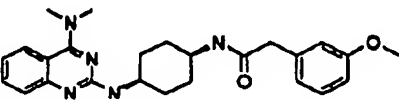
31276			
3365	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1CNCCc3ccc(cc3)/C=C/c4ccccc4)C3CCCCC3NCCc4ccccc4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	478.4 (M + H)	3.64
3366	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1CNCCc3ccc(cc3)C(F)(F)F)C3CCCCC3NCCc4cc(Cl)ccc4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	478.4 (M + H)	3.29
3367	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1CNCCc3ccc(cc3)OC)C3CCCCC3NCCc4cc(C)ccc4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	434.4 (M + H)	3.20
3368	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1CNCCc3ccc(cc3)OC(F)(F)F)C3CCCCC3NCCc4ccccc4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	442.4 (M + H)	3.09
3369	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1CNCCc3ccc(cc3)O)C3CCCCC3NCCc4cc(C)ccc4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	420.4 (M + H)	2.87
3370	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C1CNCCc3ccc(cc3)OC)C3CCCCC3NCCc4cc(O)ccc4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	422.2 (M + H)	2.79

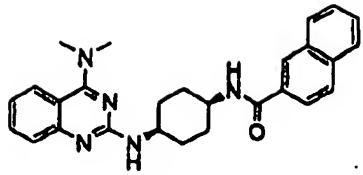
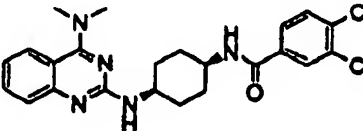
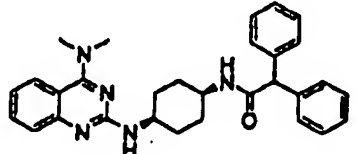
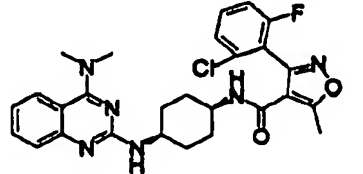
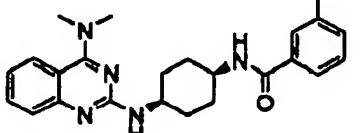
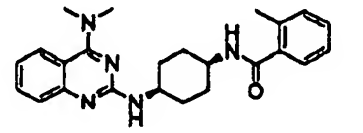
3371	 <chem>CN1C=NC2=CC=CC=C2N1NCC3CCCCC3NC4=CC=C(C=C4)C(F)=C(OC)C</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	424.2 (M + H)	2.96
3372	 <chem>CN1C=NC2=CC=CC=C2N1NCC3CCCCC3NC4=CC=CC5=CC=CC=C4N=C5</chem> $3\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	427.2 (M + H)	2.53
3373	 <chem>CN1C=NC2=CC=CC=C2N1NCC3CCCCC3NC4=CC=CC5=C4SC=C5</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	432.4 (M + H)	3.12
3374	 <chem>CN1C=NC2=CC=CC=C2N1NCC3CCCCC3NC4=CC=CC=C4N(CC)CC</chem> $3\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	447.4 (M + H)	2.45
3375	 <chem>CN1C=NC2=CC=CC=C2N1NCC3CCCCC3NC4=CC=CC=C4C(F)=C</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	408.2 (M + H)	3.02
3376	 <chem>CN1C=NC2=CC=CC=C2N1NCC3CCCCC3NC4=CC=CC=C4C5=CC=CC6=N1N=CN=C56</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	496.4 (M + H)	2.81

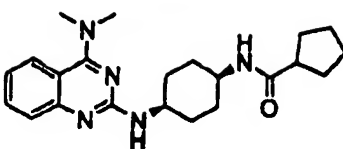
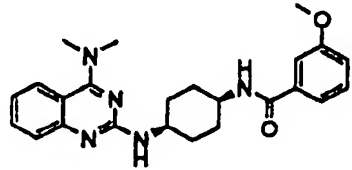
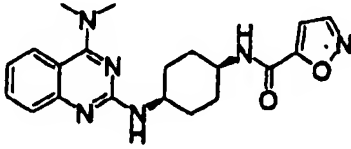
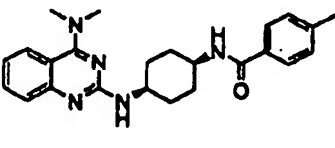
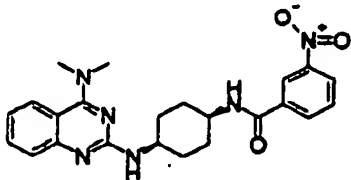
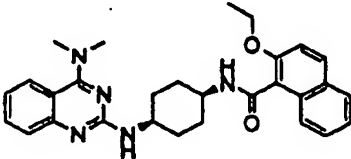


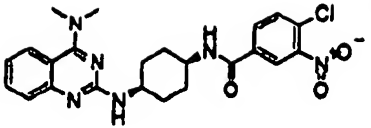
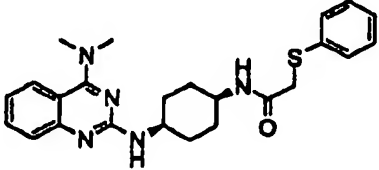
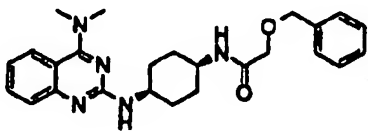
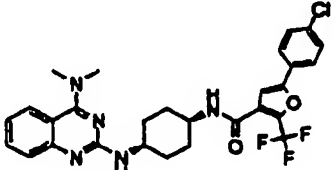
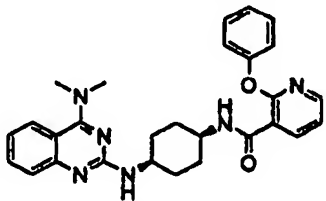
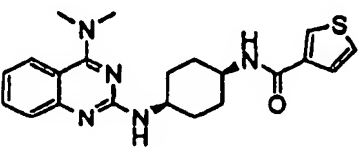
3377	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3NCCOC4=CC=CC=C4Cl</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	400.2 (M + H)	2.81
3378	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3NCCc4cc(F)ccc4I</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	520.2 (M + H)	3.14
3379	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3NCCc4ccsc4CC</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	410.4 (M + H)	3.12
3380	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3NCCc4cc(F)c(Cl)cc4C(F)(F)F</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	496.4 (M + H)	3.40
3381	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3NCCc4cc(F)c(Cl)c(F)c4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	496.4 (M + H)	3.17
3382	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3NCCc4cc(F)ccc4C(F)(F)F</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	462.2 (M + H)	3.19

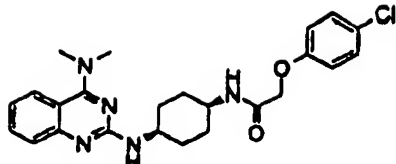
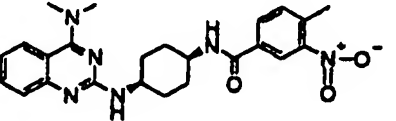
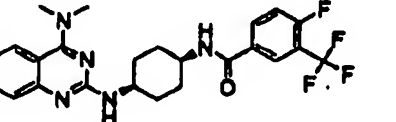
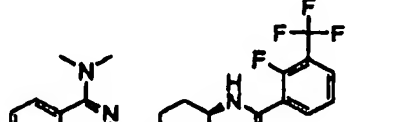
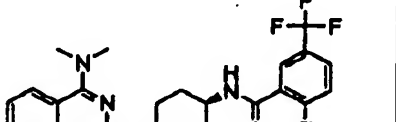
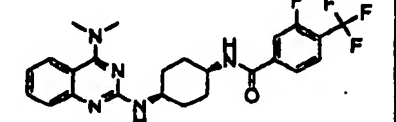
3383	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	462.2 (M + H)	3.28
3384	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	440.4 (M + H)	2.74
3385	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	454.2 (M + H)	2.89
3386	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	404.4 (M + H)	3.09
3387	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	482.2 (M + H)	3.29
3388	 3CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	458.4 (M + H)	2.99

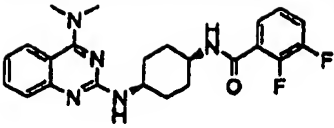
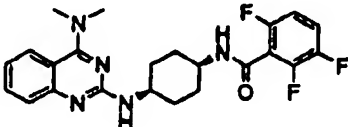
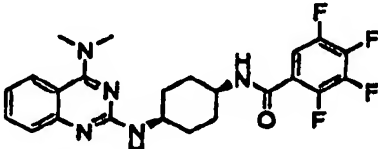
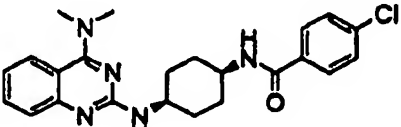
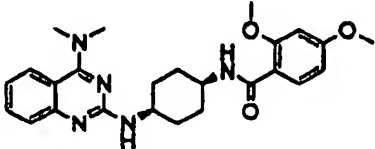
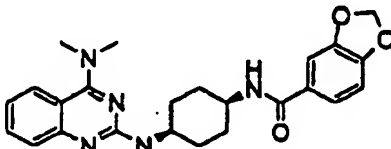
3389	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3Cc4ccccc4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	452.2 (M + H)	3.40
3390	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3Cc4ccc(Oc5ccc(Br)cc5)cc4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	560.2 (M + H)	3.73
3391	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3Cc4c5ccccc5oc4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	416.4 (M + H)	2.99
3392	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3Cc4c(C)c(C)c(C)c4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	518.6 (M + H)	4.08
3393	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3Cc4cc(OC)c(OC)cc4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	436.4 (M + H)	2.95
3394	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3C(=O)Cc4ccc(OC)cc4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	434.4 (M + H)	3.30

3395	 <chem>CC1(C)N2C=NC3=CC=CC=C3N=C2N1C4CCCCC4NC(=O)c5ccccc5-c6ccccc6</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	440.4 (M + H)	4.26
3396	 <chem>Clc1cc(Cl)ccc1C(=O)Nc2ccccc2-c3ccccc3</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	458.2 (M + H)	4.39
3397	 <chem>CC1(C)N2C=NC3=CC=CC=C3N=C2N1C4CCCCC4NC(=O)C(c1ccccc1)c2ccccc2</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	480.4 (M + H)	4.37
3398	 <chem>Fc1cc(Cl)ccc1C(=O)Nc2ccccc2-c3ccccc3</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	523.6 (M + H)	4.15
3399	 <chem>Cc1ccc(cc1)C(=O)Nc2ccccc2-c3ccccc3</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	404.4 (M + H)	3.46
3400	 <chem>Cc1cccc(c1)C(=O)Nc2ccccc2-c3ccccc3</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	404.4 (M + H)	3.75

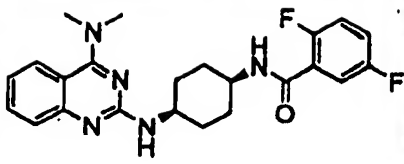
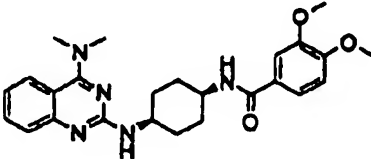
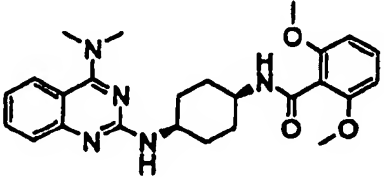
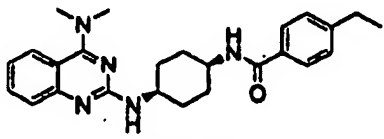
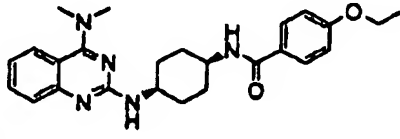
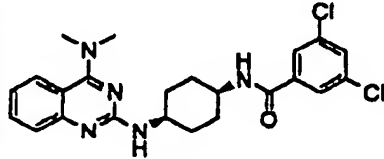
3401	 <chem>CC1=CN2C(=N1)c3ccccc3N2N1CCCCC1C(=O)N2CCCC2</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	382.4 (M + H)	3.65
3402	 <chem>COc1ccc(cc1)C(=O)N1CCCCC1N2C(=N1)c3ccccc3N2N1CCCCC1</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	420.4 (M + H)	3.81
3403	 <chem>c1ccoc1C(=O)N1CCCCC1N2C(=N1)c3ccccc3N2N1CCCCC1</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	381.2 (M + H)	3.33
3404	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(=O)N1CCCCC1N2C(=N1)c3ccccc3N2N1CCCCC1</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	404.4 (M + H)	3.93
3405	 <chem>[O-][N+](=O)c1ccc(cc1)C(=O)N1CCCCC1N2C(=N1)c3ccccc3N2N1CCCCC1</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	435.2 (M + H)	3.40
3406	 <chem>COc1ccc2ccccc2c1C(=O)N1CCCCC1N2C(=N1)c3ccccc3N2N1CCCCC1</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	484.4 (M + H)	4.15

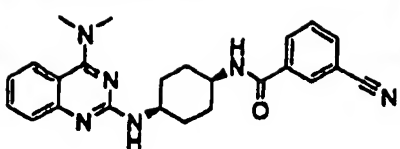
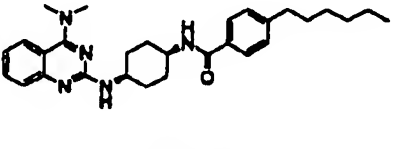
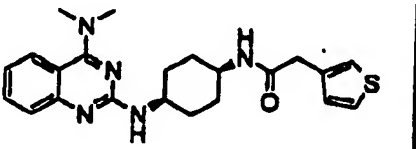
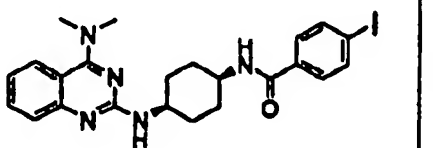
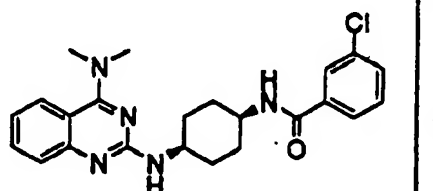
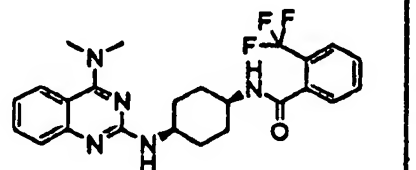
3407	 <chem>CC1=CN2C(=N1)c3ccccc3N2C4CCCCC4NC(=O)c5cc([N+](=O)[O-])cc(Cl)c5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	469.4 (M + H)	4.20
3408	 <chem>CC1=CN2C(=N1)c3ccccc3N2C4CCCCC4NC(=O)CS(c5ccccc5)C</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	436.2 (M + H)	3.88
3409	 <chem>CC1=CN2C(=N1)c3ccccc3N2C4CCCCC4NC(=O)COc5ccccc5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	434.4 (M + H)	3.91
3410	 <chem>CC1=CN2C(=N1)c3ccccc3N2C4CCCCC4NC(=O)Oc5cc(Cl)cc(C(F)(F)F)c5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	558.4 (M + H)	4.92
3411	 <chem>CC1=CN2C(=N1)c3ccccc3N2C4CCCCC4NC(=O)Nc5ccncc5C(=O)Nc6ccccc6</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	483.4 (M + H)	4.08
3412	 <chem>CC1=CN2C(=N1)c3ccccc3N2C4CCCCC4NC(=O)c5ccsc5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	396.2 (M + H)	3.68

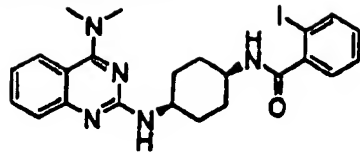
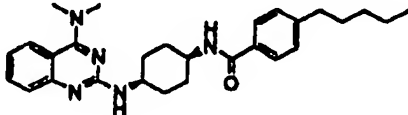
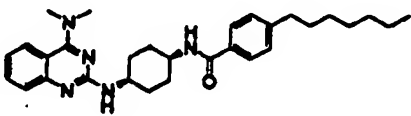
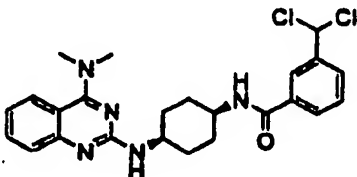
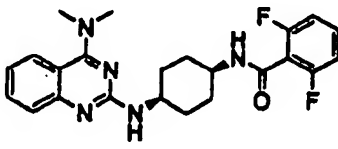
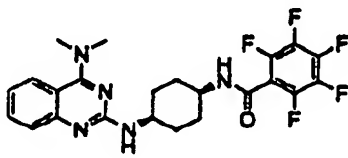
3413	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3NC(=O)c4ccc(Cl)cc4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	454.2 (M + H)	3.70
3414	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3NC(=O)c4cc([N+](=O)[O-])ccc4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	449.4 (M + H)	4.09
3415	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3NC(=O)c4cc(F)c(F)c(F)c4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	476.2 (M + H)	4.33
3416	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3NC(=O)c4cc(F)c(F)c(F)c4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	476.4 (M + H)	3.60
3417	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3NC(=O)c4cc(F)c(F)c(F)c4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	476.4 (M + H)	4.23
3418	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1NC3CCCCC3NC(=O)c4cc(F)c(F)c(F)c4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	476.4 (M + H)	4.38


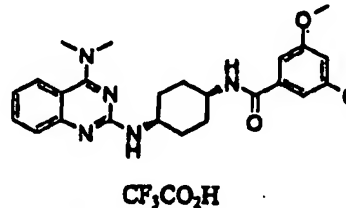
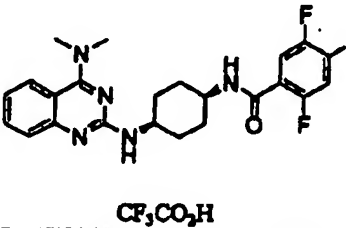
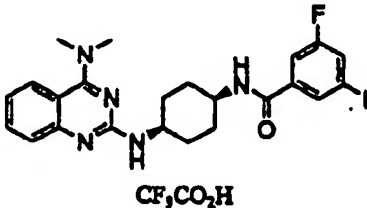
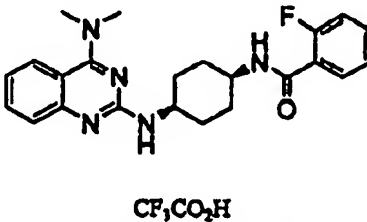
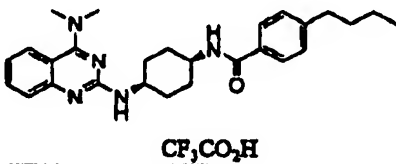
3419	 <chem>CC1(C)N2C(=NC3=CC=CC=C3N2C(=N1)NC4CCCCC4NC(=O)c5cc(F)c(F)cc5)C6=CC=CC=C6</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	426.2 (M + H)	3.87
3420	 <chem>CC1(C)N2C(=NC3=CC=CC=C3N2C(=N1)NC4CCCCC4NC(=O)c5cc(F)c(F)cc5)C6=CC=CC=C6</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	444.4 (M + H)	3.86
3421	 <chem>CC1(C)N2C(=NC3=CC=CC=C3N2C(=N1)NC4CCCCC4NC(=O)c5cc(F)c(F)c(F)c5)C6=CC=CC=C6</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	462.2 (M + H)	4.15
3422	 <chem>CC1(C)N2C(=NC3=CC=CC=C3N2C(=N1)NC4CCCCC4NC(=O)c5ccc(Cl)cc5)C6=CC=CC=C6</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	424.2 (M + H)	4.06
3423	 <chem>CC1(C)N2C(=NC3=CC=CC=C3N2C(=N1)NC4CCCCC4NC(=O)c5cc(OC)c(OC)cc5)C6=CC=CC=C6</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	450.4 (M + H)	4.03
3424	 <chem>CC1(C)N2C(=NC3=CC=CC=C3N2C(=N1)NC4CCCCC4NC(=O)c5ccc6c(c5)oc7ccccc76)C6=CC=CC=C6</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	434.2 (M + H)	3.75

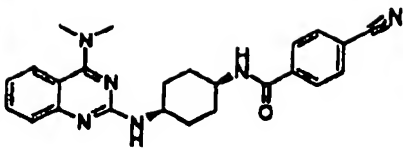
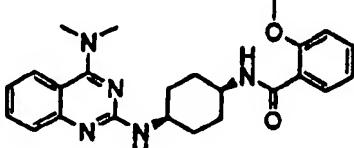
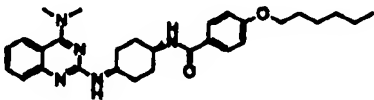
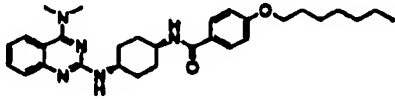
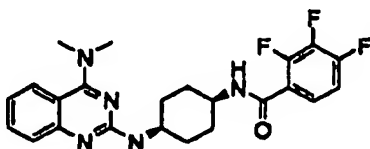
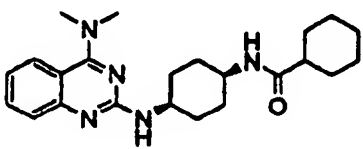


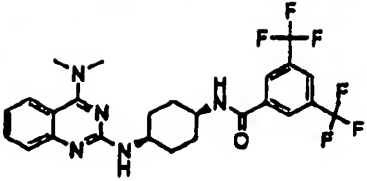
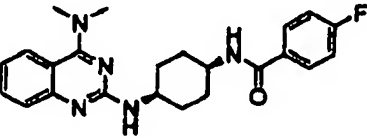
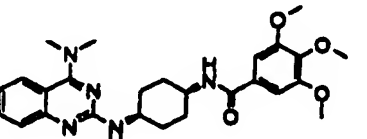
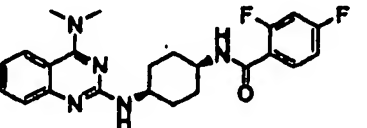
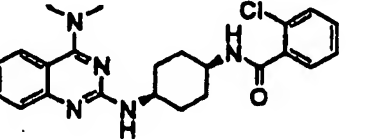
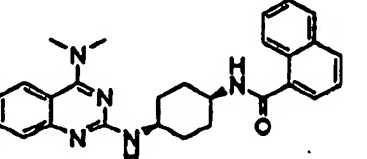
3425	 <chem>CC1=CN2C(=N1)N(C)C=N2C3CCCCC3NC(=O)c4cc(F)cc(F)c4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	426.2 (M + H)	3.88
3426	 <chem>CC1=CN2C(=N1)N(C)C=N2C3CCCCC3NC(=O)c4cc(OC)c(OC)cc4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	450.4 (M + H)	3.64
3427	 <chem>CC1=CN2C(=N1)N(C)C=N2C3CCCCC3NC(=O)c4cc(OC)c(O)c4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	450.4 (M + H)	3.55
3428	 <chem>CC1=CN2C(=N1)N(C)C=N2C3CCCCC3NC(=O)c4ccc(CC)cc4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	418.6 (M + H)	4.17
3429	 <chem>CC1=CN2C(=N1)N(C)C=N2C3CCCCC3NC(=O)c4ccc(OCC)cc4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	434.4 (M + H)	4.03
3430	 <chem>Clc1cc(Cl)ccc1C(=O)N[C@H]2CCCC[C@H]2Nc3cc4c(cc3)nc(C)c(C)n4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	458.2 (M + H)	4.45

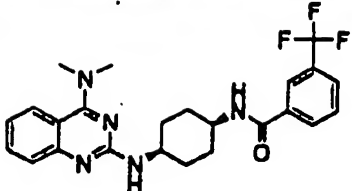
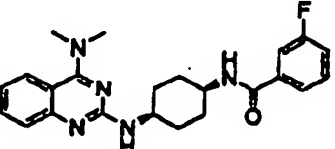
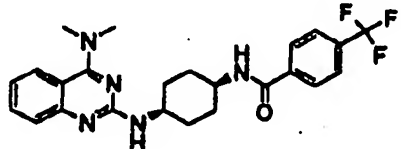
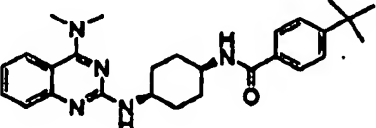
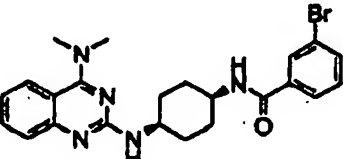
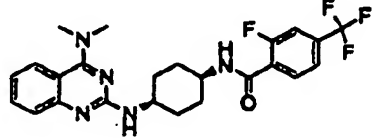
3431	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)C(=O)C(=O)O2C3=CC=CC=C3N3CCCCC3NC(=O)C4=CC=C(C#N)C=C4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	415.4 (M + H)	3.76
3432	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)C(=O)C(=O)O2C3=CC=CC=C3N3CCCCC3NC(=O)C4=CC=C(CCC)C=C4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	474.4 (M + H)	5.06
3433	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)C(=O)C(=O)O2C3=CC=CC=C3N3CCCCC3NC(=O)Cc4ccc(C5=CC=CS5)cc4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	410.2 (M + H)	3.64
3434	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)C(=O)C(=O)O2C3=CC=CC=C3N3CCCCC3NC(=O)C4=CC=C(I)C=C4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	516.2 (M + H)	4.24
3435	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)C(=O)C(=O)O2C3=CC=CC=C3N3CCCCC3NC(=O)C4=CC=C(Cl)C=C4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	424.2 (M + H)	4.09
3436	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)C(=O)C(=O)O2C3=CC=CC=C3N3CCCCC3NC(=O)c4ccccc4C(F)(F)F</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	458.2 (M + H)	3.89

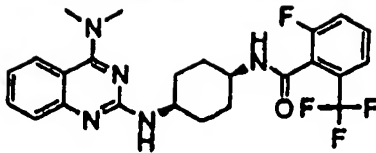
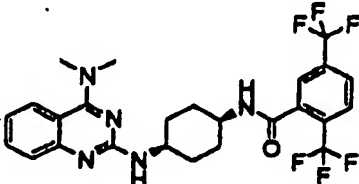
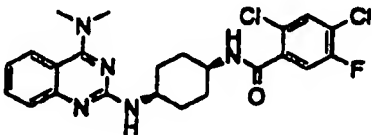
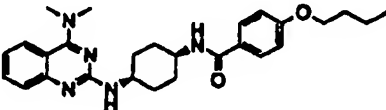
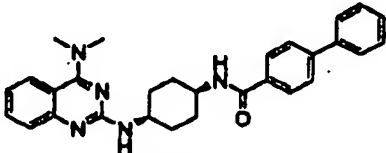
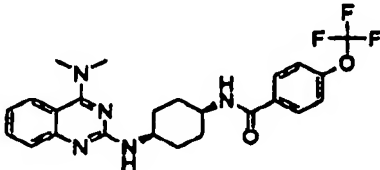
S14S			
3437	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C3CCCCC3NC(=O)c4ccccc4I)c5ccccc15</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	516.2 (M + H)	3.88
3438	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C3CCCCC3NC(=O)c4ccc(CCCCCC)cc4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	460.4 (M + H)	4.86
3439	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C3CCCCC3NC(=O)c4ccc(CCCCCC)cc4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	488.4 (M + H)	4.70
3440	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C3CCCCC3NC(=O)c4ccccc4C(Cl)(Cl)Cl</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	472.4 (M + H)	4.29
3441	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C3CCCCC3NC(=O)c4cc(F)c(F)cc4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	426.2 (M + H)	3.69
3442	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C3CCCCC3NC(=O)c4c(F)c(F)c(F)c4F</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	480.2 (M + H)	4.16

3443	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C3CCCCC3NC(=O)c4cc(Cl)cc(Cl)c4)c5ccccc15.[O-]C(=O)C(F)(F)F</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	458.2 (M + H)	3.91
3444	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C3CCCCC3NC(=O)c4cc(OC)cc(OC)c4)c5ccccc15.[O-]C(=O)C(F)(F)F</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	450.4 (M + H)	3.95
3445	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C3CCCCC3NC(=O)c4cc(F)c(F)c(F)c4)c5ccccc15.[O-]C(=O)C(F)(F)F</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	444.4 (M + H)	4.01
3446	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C3CCCCC3NC(=O)c4cc(F)cc(F)c4)c5ccccc15.[O-]C(=O)C(F)(F)F</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	426.2 (M + H)	4.00
3447	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C3CCCCC3NC(=O)c4ccccc4F)c5ccccc15.[O-]C(=O)C(F)(F)F</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	408.4 (M + H)	3.75
3448	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C3CCCCC3NC(=O)c4ccc(CCC)cc4)c5ccccc15.[O-]C(=O)C(F)(F)F</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	446.6 (M + H)	4.65

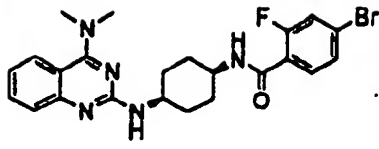
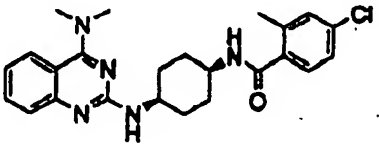
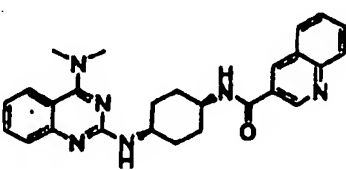
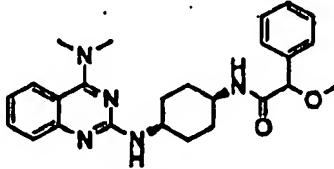
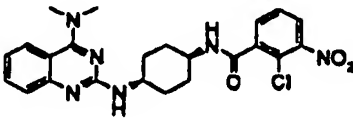
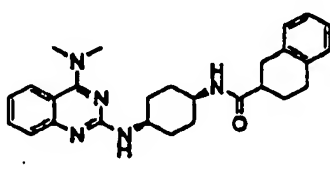
3449	 <chem>CC1(C)Nc2ccccc2N1C(=O)Nc3ccccc3C#N</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	415.2 (M + H)	3.75
3450	 <chem>CC1(C)Nc2ccccc2N1C(=O)Nc3ccccc3OC</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	420.4 (M + H)	3.91
3451	 <chem>CC1(C)Nc2ccccc2N1C(=O)Nc3ccccc3OCCCCC</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	490.4 (M + H)	4.99
3452	 <chem>CC1(C)Nc2ccccc2N1C(=O)Nc3ccccc3OCCCCC</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	504.4 (M + H)	5.16
3453	 <chem>CC1(C)Nc2ccccc2N1C(=O)Nc3cc(F)c(F)c(F)c3</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	444.4 (M + H)	4.00
3454	 <chem>CC1(C)Nc2ccccc2N1C(=O)Nc3ccccc3C(=O)Nc4ccccc4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	396.2 (M + H)	3.85

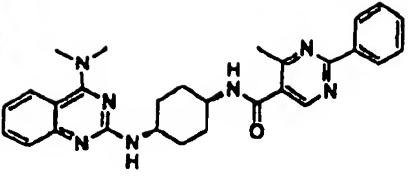
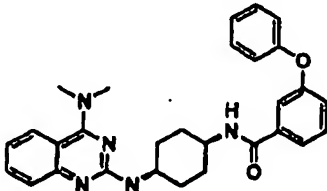
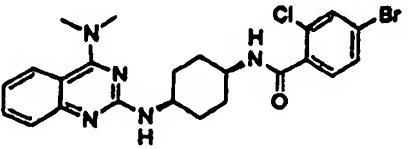
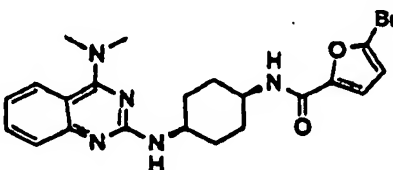
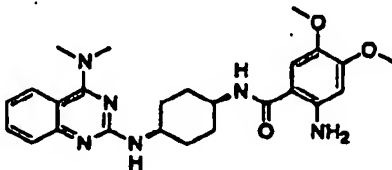
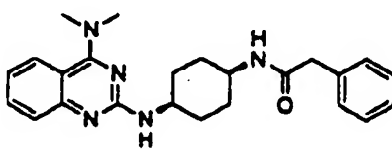
3455	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N=C1N3CCCCC3C(=O)c4cc(F)c(F)c(F)c4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	526.6 (M + H)	4.69
3456	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N=C1N3CCCCC3C(=O)c4ccc(F)cc4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	408.4 (M + H)	3.30
3457	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N=C1N3CCCCC3C(=O)c4c(OC)c(OC)c(OC)c4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	480.4 (M + H)	3.76
3458	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N=C1N3CCCCC3C(=O)c4cc(F)cc(F)c4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	426.2 (M + H)	3.86
3459	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N=C1N3CCCCC3C(=O)c4ccccc4Cl</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	424.2 (M + H)	3.76
3460	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N=C1N3CCCCC3C(=O)c4c5ccccc5c4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	440.4 (M + H)	4.05

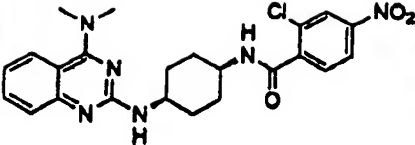
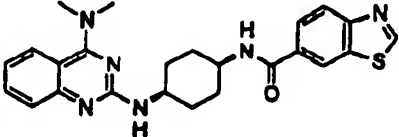
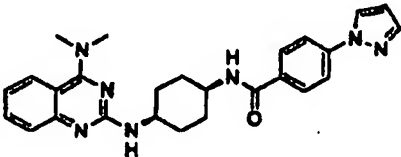
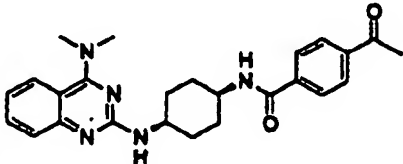
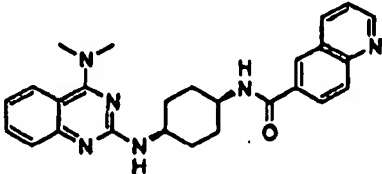
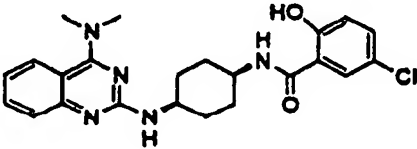
3461	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C3CCCCC3NC(=O)c4ccc(C(F)(F)F)cc4)c5ccccc15</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	458.4 (M + H)	4.25
3462	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C3CCCCC3NC(=O)c4ccc(F)cc4)c5ccccc15</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	408.2 (M + H)	3.84
3463	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C3CCCCC3NC(=O)c4ccc(C(F)(F)F)cc4)c5ccccc15</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	458.2 (M + H)	4.25
3464	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C3CCCCC3NC(=O)c4ccc(C(C)(C)C)cc4)c5ccccc15</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	446.6 (M + H)	4.44
3465	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C3CCCCC3NC(=O)c4ccc(Br)cc4)c5ccccc15</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	470.2 (M + H)	4.13
3466	 <chem>CN(C)c1nc2c(ncn2C3CCCCC3NC(=O)c4ccc(C(F)C5=CC=C(C(F)(F)F)C=C5)cc4)c6ccccc16</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	476.2 (M + H)	4.25

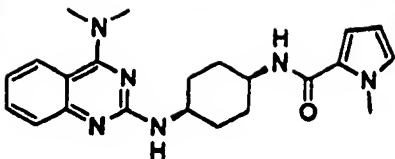
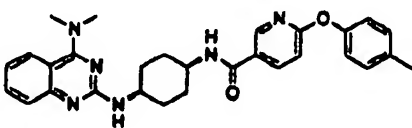
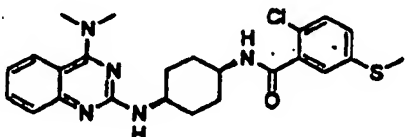
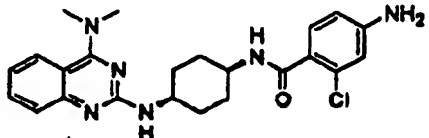
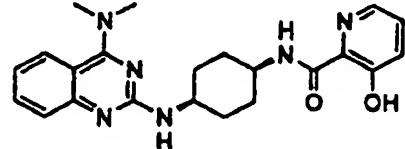
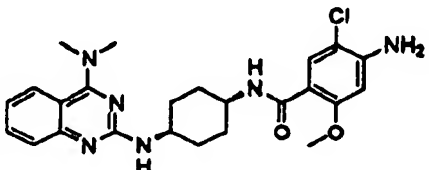
3467	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N1C(=N)NCC3CCCCC3NC(=O)C4=CC=C(C=C4)F(F)=C</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	476.2 (M + H)	3.92
3468	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N1C(=N)NCC3CCCCC3NC(=O)C4=CC(=C(C=C4)C(F)(F)F)C(F)(F)F</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	526.4 (M + H)	4.31
3469	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N1C(=N)NCC3CCCCC3NC(=O)C4=CC(=C(C=C4)Cl)F</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	476.2 (M + H)	4.15
3470	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N1C(=N)NCC3CCCCC3NC(=O)C4=CC=C(C=C4)OCC</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	462.2 (M + H)	4.48
3471	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N1C(=N)NCC3CCCCC3NC(=O)C4=CC=C(C=C4)C5=CC=CC=C5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	466.4 (M + H)	4.45
3472	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N1C(=N)NCC3CCCCC3NC(=O)C4=CC=C(C=C4)OC(F)(F)F</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	474.4 (M + H)	4.29



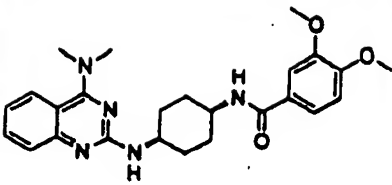
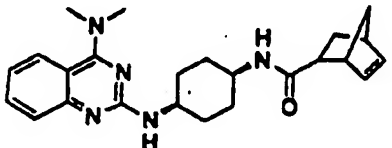
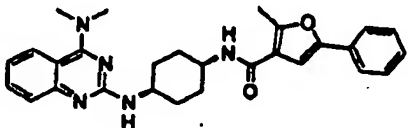
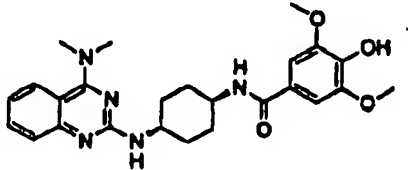
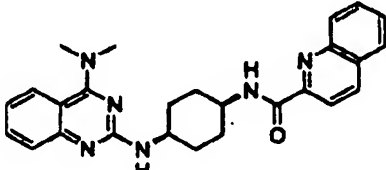
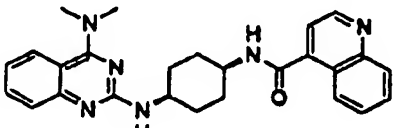
3473	 <chem>CC1=NC2=C(N1)N=CN=C2N(C)C3CCCCC3NC(=O)c4cc(F)cc(Br)c4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	486.2 (M + H)	4.32
3474	 <chem>CC1=NC2=C(N1)N=CN=C2N(C)C3CCCCC3NC(=O)c4cc(C)cc(Cl)c4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	438.4 (M + H)	4.31
3475	 <chem>CC1=NC2=C(N1)N=CN=C2N(C)C3CCCCC3NC(=O)c4cnc5ccccc45</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	441.4 (M + H)	3.75
3476	 <chem>CC1=NC2=C(N1)N=CN=C2N(C)C3CCCCC3NC(=O)Cc1ccccc1C(=O)OC</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	434.4 (M + H)	4.10
3477	 <chem>CC1=NC2=C(N1)N=CN=C2N(C)C3CCCCC3NC(=O)c4cc([N+](=O)[O-])cc(Cl)c4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	469.4 (M + H)	4.19
3478	 <chem>CC1=NC2=C(N1)N=CN=C2N(C)C3CCCCC3NC(=O)c4c5ccccc5cc4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	444.4 (M + H)	4.36

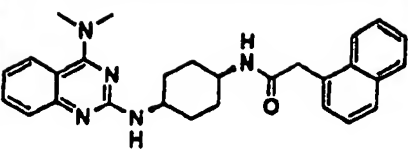
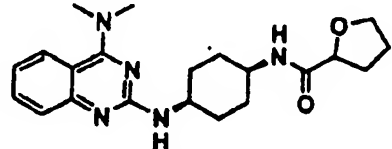
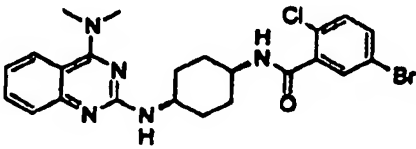
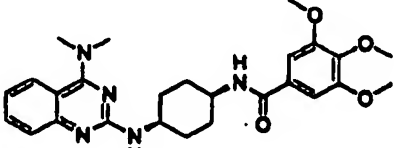
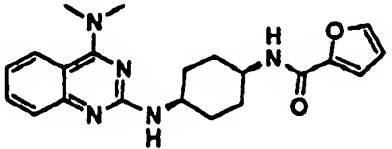
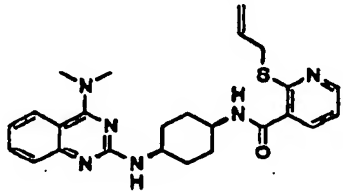
3479	 3CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	482.4 (M + H)	4.35
3480	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	482.4 (M + H)	4.64
3481	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	502.2 (M + H)	4.37
3482	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	458.2 (M + H)	4.08
3483	 2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	465.4 (M + H)	3.66
3484	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	404.4 (M + H)	4.03

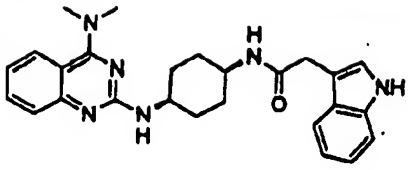
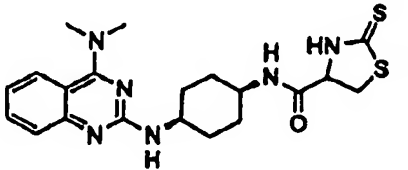
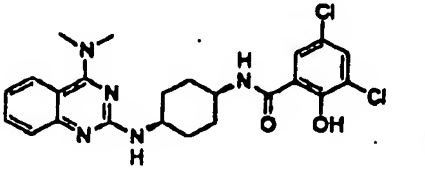
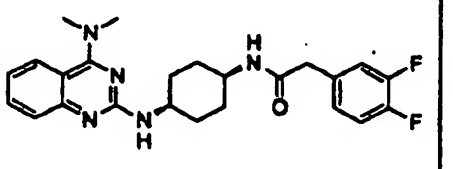
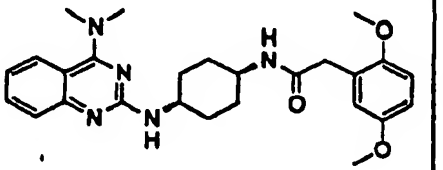
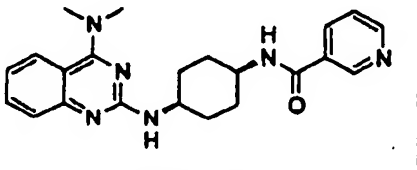
3485	 <p style="text-align: center;"><math>\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}</math></p>	469.4 (M + H)	4.23
3486	 <p style="text-align: center;"><math>2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}</math></p>	447.4 (M + H)	3.94
3487	 <p style="text-align: center;"><math>2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}</math></p>	456.2 (M + H)	4.07
3488	 <p style="text-align: center;"><math>\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}</math></p>	432.4 (M + H)	3.99
3489	 <p style="text-align: center;"><math>2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}</math></p>	441.3 (M + H)	1.70
3490	 <p style="text-align: center;"><math>\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}</math></p>	440.2 (M + H)	4.57

3491	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	393.4 (M + H)	4.01
3492	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	497.4 (M + H)	4.45
3493	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	470.2 (M + H)	2.40
3494	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	439.4 (M + H)	1.92
3495	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	407.4 (M + H)	2.30
3496	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	469.5 (M + H)	2.27

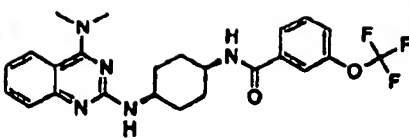
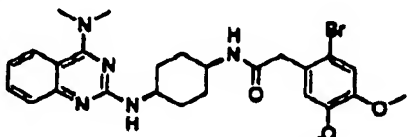
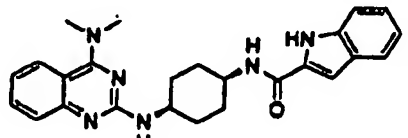
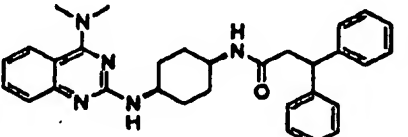
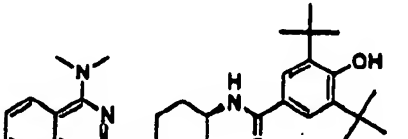
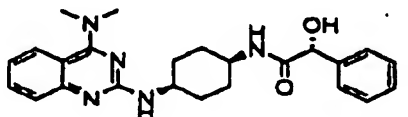


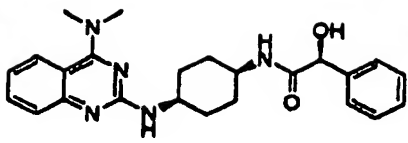
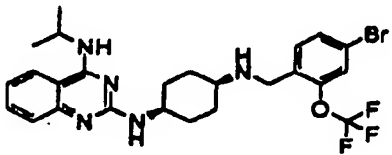
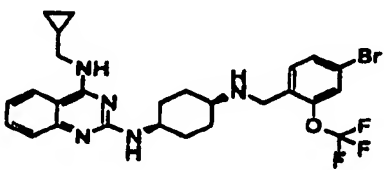
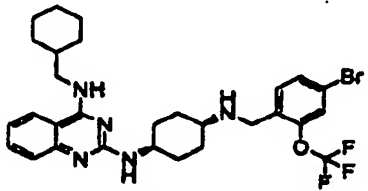
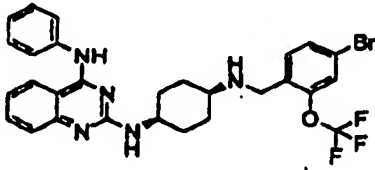
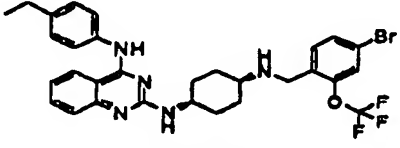
3503	 <chem>COc1ccc(cc1)C(=O)Nc2ccccc2Nc3nc4ccccc4n3</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	450.4 (M + H)	3.97
3504	 <chem>C1=CC2=C(C1)C=CC2C(=O)Nc3ccccc3Nc4nc5ccccc5n4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	406.2 (M + H)	2.18
3505	 <chem>CC1=C(C(=O)Nc2ccccc2O1)c3ccccc3</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	470.4 (M + H)	4.74
3506	 <chem>COc1cc(OC)c(OC)cc1C(=O)Nc2ccccc2Nc3nc4ccccc4n3</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	466.4 (M + H)	3.83
3507	 <chem>O=C1C=CC2=C(N1)C=CC=C2</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	441.2 (M + H)	4.38
3508	 <chem>O=C1C=CC2=C(N1)C=CC=C2</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	441.2 (M + H)	3.62

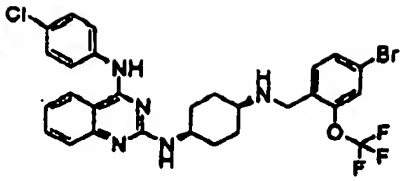
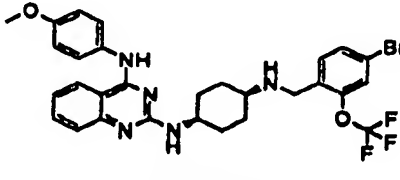
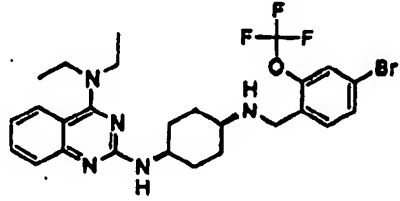
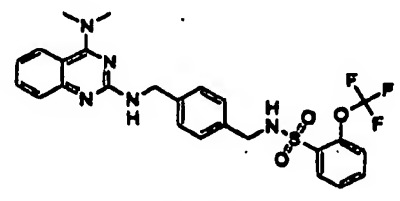
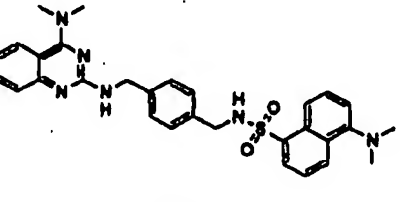
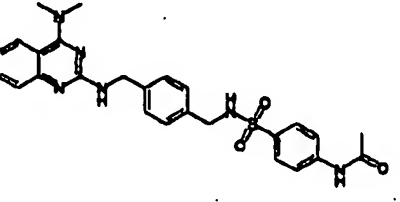
3509	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N(C)N1C3=CC=CC=C3NC(=O)CC4=CC=CC=C4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	454.5 (M + H)	2.44
3510	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N(C)N1C3=CC=CC=C3NC(=O)CC4OCOC4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	384.4 (M + H)	3.67
3511	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N(C)N1C3=CC=CC=C3NC(=O)CC4=CC(=CC=C4)ClBr</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	502.2 (M + H)	4.37
3512	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N(C)N1C3=CC=CC=C3NC(=O)CC4=CC(OC)=C(OC)C4OC</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	480.5 (M + H)	2.18
3513	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N(C)N1C3=CC=CC=C3NC(=O)CC4=CC=CC=C4O</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	380.2 (M + H)	3.81
3514	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N(C)N1C3=CC=CC=C3NC(=O)CC4=CC=CC=C4N=C5C=CC=C5S4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	463.2 (M + H)	4.23

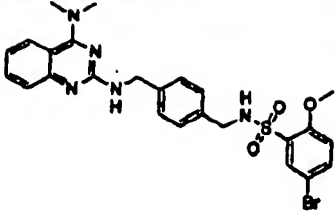
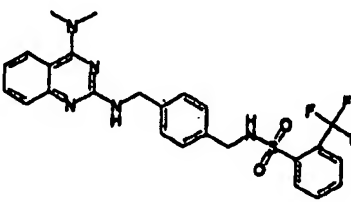
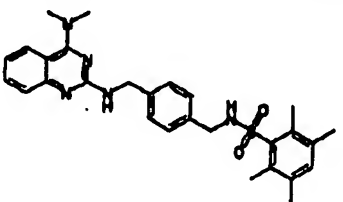
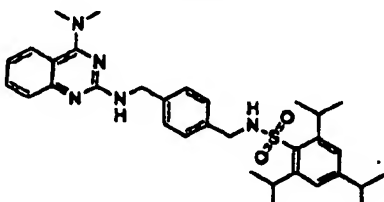
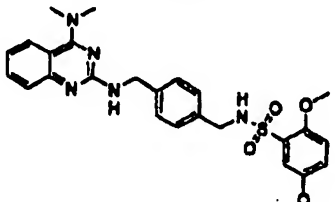
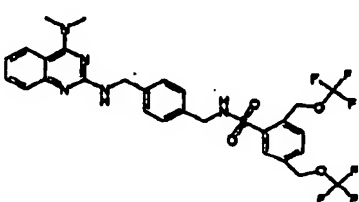
3515	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1Nc3ccccc3NC(=O)c4c[nH]c5ccccc45</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	443.4 (M + H)	2.12
3516	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1Nc3ccccc3NC(=O)C4=NC(=S)SC4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	431.1 (M + H)	1.90
3517	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1Nc3ccccc3NC(=O)c4cc(Cl)c(Cl)cc4O</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	474.4 (M + H)	5.05
3518	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1Nc3ccccc3NC(=O)Cc4cc(F)c(F)cc4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	440.5 (M + H)	2.33
3519	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1Nc3ccccc3NC(=O)Cc4cc(OC)c(OC)cc4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	464.5 (M + H)	2.20
3520	 <chem>CN(C)c1nc2ccccc2n1Nc3ccccc3NC(=O)c4ccncc4</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	391.1 (M + H)	1.59

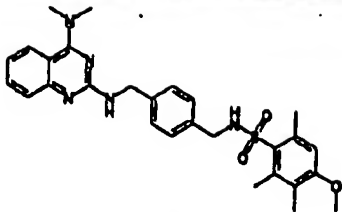
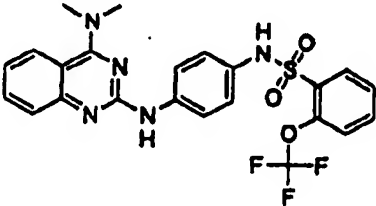
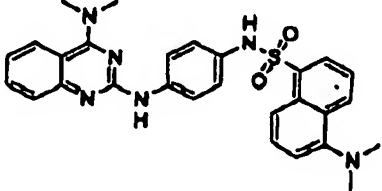
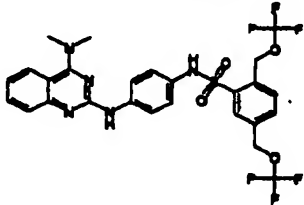
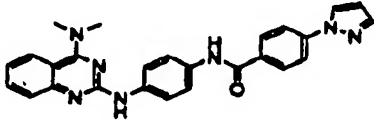
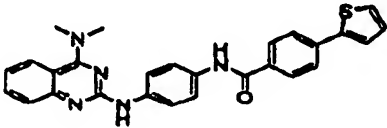


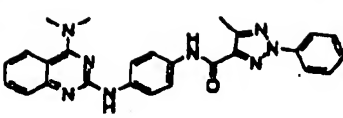
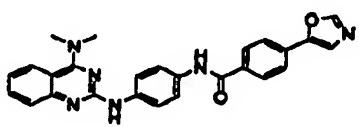
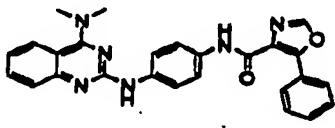
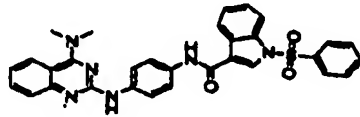
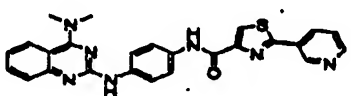
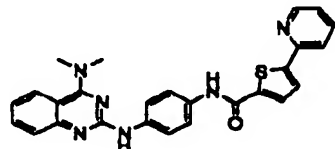
3521	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N(C)N1N3CCCCC3NC(=O)c4ccc(OC(F)(F)F)cc4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	474.4 (M + H)	4.53
3522	 <chem>COc1cc(Br)cc(OC)c1C(=O)Nc2c3ccccc3n(n2)N(C)C4CCCCC4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	542.2 (M + H)	2.26
3523	 <chem>c1ccc2c(c1)c(c[nH]2)C(=O)Nc3c4ccccc4n(n3)N(C)C5CCCCC5</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	429.3 (M + H)	2.41
3524	 <chem>c1ccccc1C(C(=O)Nc2c3ccccc3n(n2)N(C)C4CCCCC4)c5ccccc5</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	494.6 (M + H)	2.59
3525	 <chem>CC1=CC(C(C)C)=C(C(=O)Nc2c3ccccc3n(n2)N(C)C4CCCCC4)C(O)=C1C</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	518.5 (M + H)	2.96
3526	 <chem>c1ccccc1C(O)C(=O)Nc2c3ccccc3n(n2)N(C)C4CCCCC4</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	420.4 (M + H)	2.19

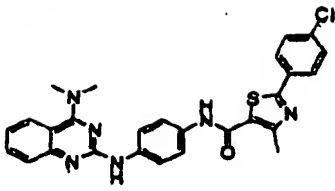
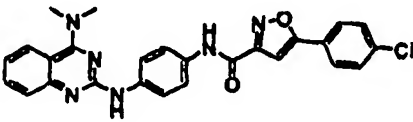
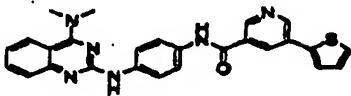
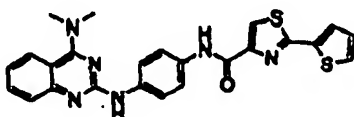
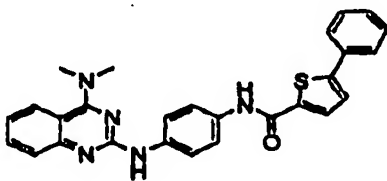
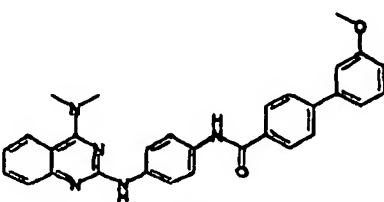
3527	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N1C(=N)N(C)C</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	420.4 (M + H)	2.19
3528	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	552.0 (M + H)	2.45
3529	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	564.2 (M + H)	2.48
3530	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	606.0 (M + H)	2.86
3531	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	586.2 (M + H)	3.20
3532	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	614.4 (M + H)	2.76

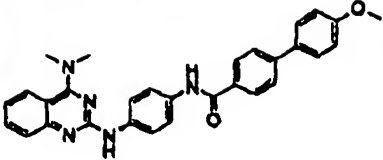
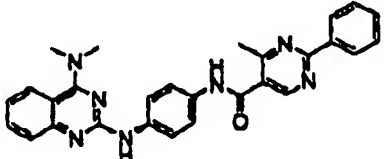
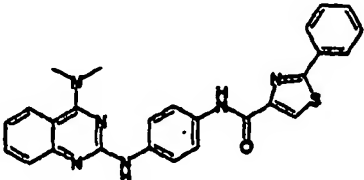
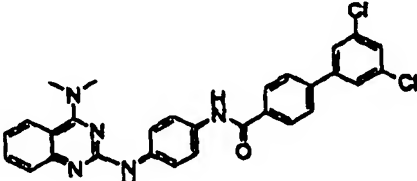
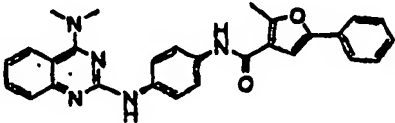
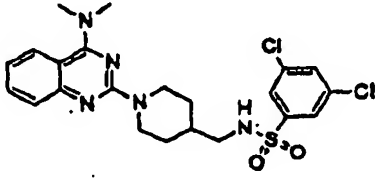
3533	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	620.0 (M + H)	2.68
3534	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	616.0 (M + H)	2.56
3535	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	566.0 (M + H)	2.54
3536	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	532.2 (M + H)	3.35
3537	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	541.4 (M + H)	3.11
3538	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	505.2 (M + H)	2.98

3539	 <chem>COc1cc(Br)cc(S(=O)(=O)NCc2ccc(cc2)CNc3nc4ccccc4n3C)cc1</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	556 (M + H)	3.37
3540	 <chem>FC1(F)C(F)C1C(=O)NSCc2ccc(cc2)CNc3nc4ccccc4n3C</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	516.4 (M + H)	3.39
3541	 <chem>CC1=C(C)C=C(C)C1C(=O)NSCc2ccc(cc2)CNc3nc4ccccc4n3C</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	504.4 (M + H)	3.61
3542	 <chem>CC1=C(C)C=C(C)C1C(=O)NSCc2ccc(cc2)CNc3nc4ccccc4n3C</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	574.4 (M + H)	4.27
3543	 <chem>COc1cc(OC)cc(S(=O)(=O)NCc2ccc(cc2)CNc3nc4ccccc4n3C)cc1</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	508.2 (M + H)	3.17
3544	 <chem>FC1(F)C(F)C1C(=O)NSCc2ccc(cc2)CNc3nc4ccccc4n3C</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	644.2 (M + H)	3.63

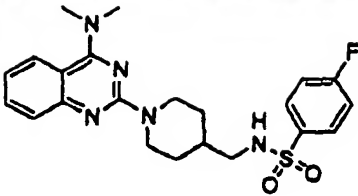
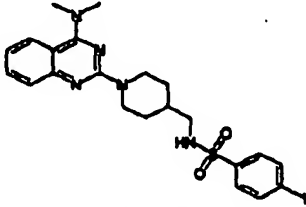
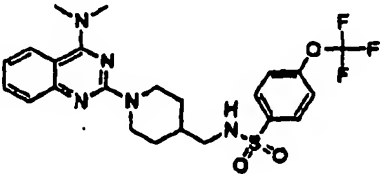
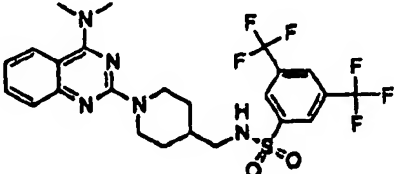
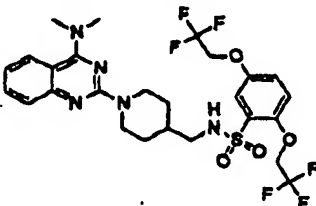
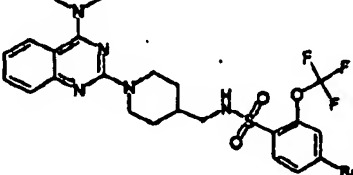
3545	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	520.4 (M + H)	3.56
3546	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	504.2 (M + H)	3.25
3547	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	513.4 (M + H)	2.86
3548	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	616.2 (M + H)	3.73
3549	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	450.4 (M + H)	2.79
3550	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	466.2 (M + H)	3.35

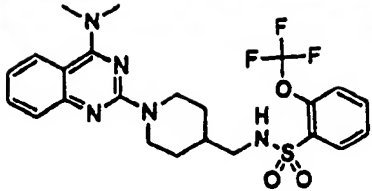
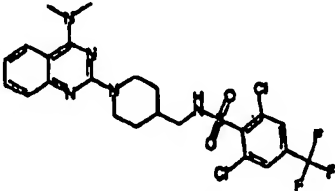
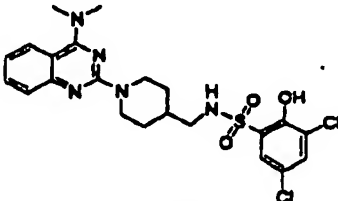
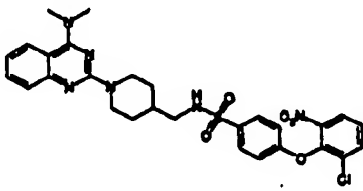
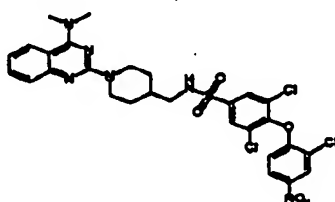
3551	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	465.2 (M + H)	3.34
3552	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	451.2 (M + H)	3.83
3553	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	451.2 (M + H)	4.10
3554	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	563.2 (M + H)	4.33
3555	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	468.4 (M + H)	3.66
3556	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	467.4 (M + H)	2.85

3557	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N(C)N1Nc3ccc(NC(=O)c4cc(Cl)ccn4)cc3</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	515.4 (M + H)	3.52
3558	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N(C)N1Nc3ccc(NC(=O)c4cc(Cl)ccn4)cc3</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	485.2 (M + H)	3.40
3559	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N(C)N1Nc3ccc(NC(=O)c4cc5ccccc5n4)cc3</chem> $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	467.4 (M + H)	3.90
3560	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N(C)N1Nc3ccc(NC(=O)c4cc5ccccc5n4)cc3</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	473.4 (M + H)	4.17
3561	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N(C)N1Nc3ccc(NC(=O)c4cc5ccccc5n4)cc3</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	467.4 (M + H)	3.57
3562	 <chem>COc1ccc(cc1)C(=O)Nc2ccc(Nc3nc4ccccc4n3C)cc2</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	490.2 (M + H)	4.00

3563	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	490.2 (M + H)	3.99
3564	 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	476.2 (M + H)	3.76
3565	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	467.2 (M + H)	4.07
3566	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	528.2 (M + H)	4.53
3567	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	464.2 (M + H)	4.11
3568	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	494.0 (M + H)	3.43



3569	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	444.0 (M + H)	3.03
3570	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	552.0 (M + H)	3.30
3571	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	510.0 (M + H)	3.37
3572	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	562.0 (M + H)	3.66
3573	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	622.0 (M + H)	3.61
3574	 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	588.0 (M + H)	3.59

3575	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N(C)N1CCN3CCCCC3CCNS(=O)(=O)c4ccccc4C(F)(F)F</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	510.0 (M + H)	3.31
3576	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N(C)N1CCN3CCCCC3CCNS(=O)(=O)c4cc(Cl)ccc4C(F)(F)F</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	562.0 (M + H)	3.61
3577	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N(C)N1CCN3CCCCC3CCNS(=O)(=O)c4cc(Cl)ccc4C(F)(F)F</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	510.0 (M + H)	3.35
3578	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N(C)N1CCN3CCCCC3CCNS(=O)(=O)c4cc(Cl)ccc4C(F)(F)F</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	597.0 (M + H)	3.55
3579	 <chem>CC1=NC2=CC=CC=C2N(C)N1CCN3CCCCC3CCNS(=O)(=O)c4cc(Cl)ccc4C(F)(F)F</chem> $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	665.0 (M + H)	4.02

## 检测方法

根据共同未决专利申请美国序号 09/826,509(通过引用结合到本文中)中方法,检测本专利文件中鉴定和公开的化合物。

5

## 实施例 3580

### 制备内源性 MCH 受体

内源性人类 MCH 受体通过 PCRT 获得,使用基因组 DNA 作为模板,生产商提供的 rTth 聚合酶(Perkin Elmer)和缓冲系统,0.25  $\mu$ M 各引物,0.2 mM 各核苷酸(4 种核苷酸)。循环条件是 30 个以下循环: 94  $^{\circ}$ C 1 分钟,56  $^{\circ}$ C 1 分钟,72  $^{\circ}$ C 1 分钟和 20 秒。5' PCR 引物包含 HindIII 位点,其序列为:

5'-GTGAAGCTTGCCTCTGGTGCCTGCAGGAGG-3' (SEQ.ID.NO.:1)

3'引物包含 EcoRI 位点,其序列为:

5'-GCAGAATTCCCGGTGGCGTGTTGTGGTGCCC-3' (SEQ.ID.NO.:2).

15

1.3 kb PCR 片段用 HindIII 和 EcoRI 消化,将其克隆入 CMVp 表达载体的 HindIII-EcoRI 位点。之后, Lakaye 等的克隆工作表明,在该基因的编码区中存在内含子。因此, cDNA 的 5'末端使用 Clontech's marathon-ready hypothalamus cDNA 作为模板和生产商建议的循环条件方案通过 5' RACE PCR 获得。第一轮和第二轮 PCR 的 5' RACE PCR 如下:

5'-CATGAGCTGGTGGATCATGAAGGG-3' (SEQ.ID.NO.:3)

5'-ATGAAGGGCATGCCAGGAGAAAG-3' (SEQ.ID.NO.:4).

然后,测定核酸序列和氨基酸序列,用登录号 U71092 的 GenBank 公开序列进行确证。

25

## 实施例 3581

### 制备非内源性组成活性 MCH 受体

- 通过产生 MCH-IC3-SST2 突变制备非内源型人 MCH 受体(参见, SEQ. ID. NO.: 7 核酸序列, SEQ. ID. NO.: 8 氨基酸序列)。Blast 结果表明, MCH 受体与已知 SST2 受体具有最大序列同源性。因此, 将 MCH
- 5 受体的第 3 个细胞内环(“IC3”)用 SST2 受体的 IC3 环代替, 了解这种嵌合体是否具有组成活性。

包含 MCH 受体 IC3 的 BamHI-BstEII 片段用包含 SST2 的 IC3 的合成寡核苷酸代替。所用的 PCR 有义诱变引物的序列如下:

5'-GATCCTGCAGAAGGTGAAGTCCTCTGGAATCCGAGTGGGCTCCTCTAAGAG  
GAAGAAGTCTGAGAAGAAG-3' (SEQ.ID.NO.:9)

- 10 反义引物的序列如下:

5'-GTGACCTTCTTCTCAGACTTCTTCCTCTTAGAGGAGCCCACTCGGATTCCAG  
AGGACTTCACCTTCTGCAG-3' (SEQ.ID.NO.:10).

内源性 MCH 受体 cDNA 用作模板。

### 实施例 3582

- 15 GPCR 融合蛋白制备

如下制备 MCH 受体-Gi $\alpha$ 融合蛋白构建物: 内源性 MCH 受体的引物设计如下:

5'-GTGAAGCTTGCCCGGGCAGGATGGACCTGG-3' (SEQ.ID.NO.:11; 有义)

5'-ATCTAGAGGTGCCTTTGCTTTCTG-3' (SEQ.ID.NO.:12; 反义 )。

有义和反义引物分别包含 KB4 和 XbaI 限制位点。

- 使用 PCR 将用于的融合的相应受体序列加入以上公开的 Gi $\alpha$ 通用
- 20 载体中, 对其分别使用以下方案: 将 100 ng MCH 受体 cDNA 加入装有以下组分的各试管中: 2  $\mu$ L 各引物(有义和反义)、3  $\mu$ L 10 mM dNTPs、10  $\mu$ L 10XTaqPlus™ Precision 缓冲液、1  $\mu$ L TaqPlus™ Precision 聚合酶(Stratagene: #600211)、80  $\mu$ L 水。MCH 受体的反应温育和循环时间如下: 开始的变性步骤在 94℃ 进行 5 分钟, 以及如下循环: 94℃

30 秒; 55℃ 30 秒; 72℃ 2 分钟。最后延长时间为 72℃ 10 分钟。PCR 产物在 1%琼脂糖凝胶上电泳, 然后纯化(数据未显示)。纯化产物用 KB4 和 XbaI (New England Biolabs)消化, 分离所需要的插入物, 然后纯化, 之后在相应的限制位点连接入 Gi 通用载体。转化后分离阳性克隆, 利用限制酶消化检测; 按照以下方案使用 293 细胞表达。对 MCH 受体: Gi-融合蛋白的每个阳性克隆测序, 然后用于直接鉴定候选化合物。(参见, SEQ. ID. NO.: 13 核酸序列和 SEQ. ID. NO.: 14 氨基酸序列)。

内源型 MCH 受体融合在 G 蛋白 Gi 的上游, 位于核苷酸 1-1059 (参见 SEQ. ID. NO.: 13)和氨基酸残基 1-353 (参见 SEQ. ID. NO.: 14)。关于 MCH 受体, 2 个氨基酸残基(等于 6 个核苷酸)位于内源性(或非内源性)GPCR 与 G 蛋白 Gi 起始密码子之间。因此, Gi 蛋白位于核苷酸 1066-2133 (参见 SEQ. ID. NO.: 13)和氨基酸残基 356-711 (参见 SEQ. ID. NO.: 14)。相信本领域技术人员能够选择构建 GPCR 融合蛋白的技术, 其中 G 蛋白融合到目的 GPCR 的 3'末端。

### 实施例 3583

#### 检测非内源性 GPCR 的组成活性的方法

##### A. 细胞内 IP3 累积测定

第 1 天将包含所述受体(内源和/或非内源)的细胞接种到 24 孔板, 通常为  $1 \times 10^5$  细胞/孔(不过可以优化细胞数)。第 2 天, 如下转染细胞: 首先将 0.25  $\mu\text{g}$  DNA 的 50  $\mu\text{L}$  无血清 DMEM/孔与 2  $\mu\text{L}$  脂质转染胺的 50  $\mu\text{L}$  无血清 DMEM/孔混合。将溶液温和混合, 在室温下温育 15-30 分钟。用 0.5 ml PBS 洗涤细胞, 将 400  $\mu\text{L}$  无血清培养基与转染介质混合, 然后加入细胞。之后在 37℃/5%CO<sub>2</sub> 下温育细胞 3-4 小时, 然后去除转染介质, 加入 1 ml/孔调节生长培养基。第 3 天, 用 <sup>3</sup>H-肌醇标记细胞。简而言之, 去除培养基, 用 0.5 ml PBS 洗涤细胞。然后, 每孔加入 0.5 ml 无肌醇/无血清培养基(GIBCO BRL)和 0.25  $\mu\text{Ci}$  <sup>3</sup>H-肌醇, 将

- 细胞于 37℃/5%二氧化碳下温育 16-18 小时(过夜)。第 4 天, 用 0.5 ml PBS 洗涤细胞, 加入 0.45 ml 检测培养基, 其为包含以下组分的无肌醇/无血清培养基: 10 μM 优降灵、10 mM 氯化锂, 或者加入 0.4 ml 检测培养基和 50 μl 10x 酮色林(ket)(终浓度 10 μM)。然后于 37℃温育细胞
- 5 30 分钟。之后用 0.5 ml PBS 洗涤细胞, 每孔加入 200 μl 新鲜/冰冷的终止液(1 M KOH; 18 mM 硼酸钠; 3.8 mM EDTA)。将溶液保持在冰上 5-10 min 或者直到细胞裂解, 然后加入 200 μl 新鲜/冰冷的中和溶液(7.5 %盐酸)。将裂解液转移到 1.5 ml 塑料离心管, 每管加入 1 ml 氯仿/甲醇(1:2)。涡旋溶液 15 秒, 将上层相加样于 Biorad AG1-X8™离子交换
- 10 树脂(100-200 目)。首先用水以 1:1.25 W/V 洗涤树脂, 然后将 0.9 ml 上层相加样于柱。用 10 ml 的 5 mM 肌醇和 10 ml 的 5 mM 硼酸钠/60 mM 甲酸钠洗涤柱。用 2 ml 的 0.1 M 甲酸/1 M 甲酸铵将三磷酸肌醇洗脱入装有 10 ml 闪烁液的闪烁瓶中。用 10 ml 的 0.1 M 甲酸/3 M 甲酸铵洗涤柱使其再生, 用水洗涤 2 次, 于 4℃保藏于水中。
- 15 参见图 1。图 1 说明与内源型 MCH 受体相比, 非内源性组成激活型 MCH 受体的 IP<sub>3</sub> 产生。当与内源型 MCH 受体(“MCH-R wt”)比较时, MCH-IC3-SST2 的 IP<sub>3</sub> 累积量增加约 27%。

### 实施例 3584

#### 20 使用 [<sup>35</sup>S]GTPγS 方法检测化合物

使用 [<sup>35</sup>S]GTPγS 方法开始筛选直接鉴定的候选化合物(参见共同未决专利申请 09/826,509 的实施例 6)。优选根据共同未决专利申请 09/826,509 的实施例 6(2)使用 MCH 受体: Gi 融合蛋白。使用 [<sup>35</sup>S]GTPγS 方法鉴定了几种前导化合物。

25

### 实施例 3585

#### 高通量功能性筛选: FLIPR™

随后, 使用功能型测定确证前导化合物, 其称之为

FLIPR™(Fluorometric Imaging Plate Reader)和 FDSS6000™(Functional Drug Screening System)。这种测定使用非内源型 MCH 受体,使 MCH 受体的第 3 个细胞内环与 SST2 受体的第 3 个细胞内环交换制备所述非内源型 MCH 受体(参见专利申请序号 09/826,509 的实施例 2(B)(2))。

- 5 FLIPR 和 FDSS 测定能够检测细胞中的细胞内钙离子浓度,细胞内钙离子浓度可用来评价受体激活情况,从而确定候选化合物是例如 Gq 偶联受体的拮抗剂、反向激动剂还是激动剂。任何细胞细胞溶胶的游离钙浓度极低,而其细胞外体液和内质网(ER)的浓度非常高。因此,高浓度梯度驱使钙离子跨越质膜和 ER 进入细胞溶胶。FLIPR™和
- 10 FDSS6000™ 系统 (Molecular Devices Corporation, HAMAMATSU Photonics K.K.)用于进行功能细胞型检测,例如检测细胞内钙,以便进行高通量筛选。荧光检测结果与 Gq 偶联受体激活时释放的钙有关。Gi 或 Go 偶联受体不容易通过 FLIPR™和 FDSS6000™系统监测,因为这两种 G 蛋白不与钙信号途径偶联。

- 15 为了证实使用 [<sup>35</sup>S]GTPγS 方法鉴定的前导化合物,使用 Fluorometric Imaging Plate Reader 系统可快速动态检测 96 孔微量板(或者 384 孔微量板)中的细胞内荧光。使用 FLIPR™或 FDSS6000™以高灵敏度和准确性每秒钟同时检测所有孔的荧光。这两种系统对于检测细胞型功能测定是理想的,例如监测激活 Gq 偶联受体后在几秒钟内的
- 20 细胞内钙流量。

- 简而言之,将细胞用完全培养基(Dubecco's Modified Eagle Medium,其含有 10%胎牛血清、2 mM L-谷氨酰胺、1 mM 丙酮酸钠和 0.5 mg/ml G418, pH 7.4)以  $5.5 \times 10^4$  细胞/孔接种入 96 孔板,第 2 天进行检测。检测当天,去除培养基,将细胞与 100 μl 加样缓冲液(4 μM
- 25 Fluo4-AM 的完全培养基(含 2.5 mM Probenicid、0.5 mg/ml 和 0.2%牛血清白蛋白))在 5%二氧化碳培养箱中于 37℃温育 1 小时。去除加样缓冲液,用洗涤缓冲液(Hank's 平衡盐溶液,含有 2.5 mM Probenicid、20 mM HEPES、0.5 mg/ml 和 0.2%牛血清白蛋白, pH 7.4))洗涤细胞。在细胞

- 中加入 150  $\mu\text{l}$  含不同浓度受试化合物的洗涤缓冲液, 在 5%二氧化碳培养箱中于 37 $^{\circ}\text{C}$  培养 30 分钟。每孔加入 50  $\mu\text{l}$  含不同浓度 MCH 的洗涤缓冲液。使用 FLIPR 或 FDSS 在 96 孔板中监测 MCH 刺激的瞬间  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  变化, Ex. 为 488 nm, Em. 为 530 nm, 检测时间 290 秒。当测试化合物拮抗活性时, 使用 50 nM MCH。

按照生产商的指示使用 FLIPR™ 和 FDSS6000™ (Molecular Devices Corporation and HAMAMATSU Photonics K.K.)。

结果如下:

化合物编号	IC <sub>50</sub> 值(nM)
实施例 41	6
实施例 62	19

- 10 本说明书中提及的各个专利、申请、印刷出版物和其它公开文献通过引用整体结合到本文中。

- 本领域技术人员知道, 可以对本发明优选实施方案进行无数改变和改进, 而所做出这类改变或改进并未偏离本发明精神。因此, 所附权利要求书包括所有这类属于本发明实质精神和范畴的等同变化方案。
- 15



## 序 列 表

5	<110> Arena Pharmaceuticals, Inc.	
10	<120> MCH 受体拮抗剂	
15	<130> AREN-0238	
20	<160> 12	
25	<210> 1 <211> 30 <212> DNA <213> 人工序列	
30	<220> <223> 新序列	
35	<400> 1 gtgaagcttg cctctggtgc ctgcaggagg	30
40	<210> 2 <211> 31 <212> DNA <213> 人工序列	
45	<220> <223> 新序列	
50	<400> 2 gcagaattcc cggtggcgtg ttgtggtgcc c	31
55	<210> 3 <211> 24 <212> DNA	

<213> 人工序列

5 <220>  
<223> 新序列

<400> 3  
catgagctgg tggatcatga aggg 24

10

<210> 4  
<211> 24  
<212> DNA

15 <213> 人工序列

<220>  
20 <223> 新序列

<400> 4  
atgaagggca tgcccaggag aaag 24

25

<210> 5  
<211> 1349  
<212> DNA

30 <213> 人工序列

<220>  
35 <223> 新序列

<400> 5  
atggacctgg aagcctcgct gctgcccact ggtcccaatg ccagcaacac ctctgatggc 60

40 cccgataacc tcaattcggc aggatcacct cctcgcacgg ggagcatctc ctacatcaac 120

atcatcatgc cttcggtggt cggcaccatc tgccctctgg gcatcatcgg gaactccacg 180

gtcatcttcg cggtcgtgaa gaagtccaag ctgcactggg gcaacaacgt ccccgacatc 240

45 ttcatcatca acctctcggg agtagatctc ctctttctcc tgggcatgcc ctctcatgac 300

caccagctca tgggcaatgg ggtgtggcac tttggggaga ccatgtgcac cctcatcacg 360

gccatggatg ccaatagtca gttcaccagc acctacatcc tgaccgccat ggccattgac 420

50 cgctacctgg ccactgtcca ccccatctct tcacgaagt tccggaagcc ctctgtggcc 480

accttggtga tctgcctcct gtggggccctc tccttcatca gcatcaccac tgtgtggctg 540

55 tatgccagac tcatcccctt cccaggagggt gcagtgggct gcggcatacg cctgcccac 600

ccagacactg acctctactg gttcaccctg taccagtttt tcctggcctt tgccctgcct 660

```

      tttgtggtca tcacagccgc atacgtgagg atcctgcaga aggtgaagtc ctctggaatc 720
      cgagtgggct cctctaagag gaagaagtct gagaagaagg tcacccgcac agccatcgcc 780
5      atctgtctgg tcttctttgt gtgctgggca cctactatg tgctacagct gaccagttg 840
      tccatcagcc gcccgaccct cacctttgtc tacttataca atgcggccat cagcttgggc 900
10     tatgccaaca gctgcctcaa cccctttgtg tacatcgtgc tctgtgagac gttccgcaaa 960
      cgcttggtcc tgtcggtgaa gcctgcagcc caggggcagc ttcgcgctgt cagcaacgct 1020
      cagacggctg acgaggagag gacagaaagc aaaggcacct gatacttccc ctgccaccct 1080
15     gcacacctcc aagtcagggc accacaacac gccaccggga gagatgctga gaaaaacca 1140
      agaccgctcg ggaaatgcag gaaggccggg ttgtgagggg ttgttgcaat gaaataaata 1200
      cattccatgg gctcacacgt tgctggggag gcctggagtc aggtttgggg ttttcagata 1260
20     tcagaaatcc cttgggggag caggatgaga cctttggata gaacagaagc tgagcaagag 1320
      aacatgttgg tttggataac cggttgcac 1349
25     <210> 6
      <211> 446
      <212> PRT
      <213> 智人
30
      <220>
      <223> 新序列
35
      <400> 6
      Met Asp Leu Glu Ala Ser Leu Leu Pro Thr Gly Pro Asn Ala Ser Asn
        1          5          10          15
40     Thr Ser Asp Gly Pro Asp Asn Leu Thr Ser Ala Gly Ser Pro Pro Arg
        20          25          30
      Thr Gly Ser Ile Ser Tyr Ile Asn Ile Ile Met Pro Ser Val Phe Gly
        35          40          45
45     Thr Ile Cys Leu Leu Gly Ile Ile Gly Asn Ser Thr Val Ile Phe Ala
        50          55          60
      Val Val Lys Lys Ser Lys Leu His Trp Cys Asn Asn Val Pro Asp Ile
        65          70          75          80
50     Phe Ile Ile Asn Leu Ser Val Val Asp Leu Leu Phe Leu Leu Gly Met
        85          90          95
      Pro Phe Met Ile His Gln Leu Met Gly Asn Gly Val Trp His Phe Gly
        100          105          110
      Glu Thr Met Cys Thr Leu Ile Thr Ala Met Asp Ala Asn Ser Gln Phe
        115          120          125

```

Thr Ser Thr Tyr Ile Leu Thr Ala Met Ala Ile Asp Arg Tyr Leu Ala  
 130 135 140  
 5 Thr Val His Pro Ile Ser Ser Thr Lys Phe Arg Lys Pro Ser Val Ala  
 145 150 155 160  
 Thr Leu Val Ile Cys Leu Leu Trp Ala Leu Ser Phe Ile Ser Ile Thr  
 165 170 175  
 10 Pro Val Trp Leu Tyr Ala Arg Leu Ile Pro Phe Pro Gly Gly Ala Val  
 180 185 190  
 Gly Cys Gly Ile Arg Leu Pro Asn Pro Asp Thr Asp Leu Tyr Trp Phe  
 195 200 205  
 15 Thr Leu Tyr Gln Phe Phe Leu Ala Phe Ala Leu Pro Phe Val Val Ile  
 210 215 220  
 20 Thr Ala Ala Tyr Val Arg Ile Leu Gln Lys Val Lys Ser Ser Gly Ile  
 225 230 235 240  
 Arg Val Gly Ser Ser Lys Arg Lys Lys Ser Glu Lys Lys Val Thr Arg  
 245 250 255  
 25 Thr Ala Ile Ala Ile Cys Leu Val Phe Phe Val Cys Trp Ala Pro Tyr  
 260 265 270  
 Tyr Val Leu Gln Leu Thr Gln Leu Ser Ile Ser Arg Pro Thr Leu Thr  
 275 280 285  
 30 Phe Val Tyr Leu Tyr Asn Ala Ala Ile Ser Leu Gly Tyr Ala Asn Ser  
 290 295 300  
 35 Cys Leu Asn Pro Phe Val Tyr Ile Val Leu Cys Glu Thr Phe Arg Lys  
 305 310 315 320  
 Arg Leu Val Leu Ser Val Lys Pro Ala Ala Gln Gly Gln Leu Arg Ala  
 325 330 335  
 40 Val Ser Asn Ala Gln Thr Ala Asp Glu Glu Arg Thr Glu Ser Lys Gly  
 340 345 350  
 Thr Tyr Phe Pro Cys His Pro Ala His Leu Gln Val Arg Ala Pro Gln  
 355 360 365  
 45 His Ala Thr Gly Arg Asp Ala Glu Lys Asn Pro Arg Pro Leu Gly Lys  
 370 375 380  
 50 Cys Arg Lys Ala Gly Leu Gly Val Val Ala Met Lys Ile His Ser Met  
 385 390 395 400  
 Gly Ser His Val Ala Gly Glu Ala Trp Ser Gln Val Trp Gly Phe Gln  
 405 410 415  
 55 Ile Ser Glu Ile Pro Trp Gly Ser Arg Met Arg Pro Leu Asp Arg Thr  
 420 425 430  
 Glu Ala Glu Gln Glu Asn Met Leu Val Trp Ile Thr Gly Cys

	435	440	445
5	<210> 7 <211> 70 <212> DNA <213> 人工序列		
10	<220> <223> 新序列		
15	<400> 7 gatcctgcag aaggtgaagt cctctggaat ccgagtgggc tcctctaaga ggaagaagtc 60 tgagaagaag 70		
20	<210> 8 <211> 71 <212> DNA <213> 人工序列		
25	<220> <223> 新序列		
30	<400> 8 gtgaccttct tctcagactt cttcctctta gaggagccca ctcggattcc agaggacttc 60 accttctgca g 71		
35	<210> 9 <211> 30 <212> DNA <213> 人工序列		
40	<220> <223> 新序列		
45	<400> 9 gtgaagcttg cccgggcagg atggacctgg 30		
50	<210> 10 <211> 24 <212> DNA <213> 人工序列		
55	<220> <223> 新序列		

<400> 10  
 atctagaggt gcctttgctt tctg 24

5 <210> 11  
 <211> 2133  
 <212> DNA  
 <213> 智人

10 <400> 11  
 atggacctgg aagcctcgct gctgcccact ggtcccaatg ccagcaacac ctctgatggc 60  
 cccgataacc tcacttcggc aggatcacct cctcgacagg ggagcatctc ctacatcaac 120

15 atcatcatgc cttcgggtgtt cggcaccatc tgcctcctgg gcatcatcgg gaactccacg 180  
 gtcattcttcg cggtcgtgaa gaagtccaag ctgcactggg gcaacaacgt ccccgacatc 240

20 ttcatcatca acctctcggg agtagatctc ctctttctcc tgggcatgcc cttcatgac 300  
 caccagctca tgggcaatgg ggtgtggcac tttggggaga ccatgtgcac cctcatcacg 360  
 gccatggatg ccaatagtca gttcaccagc acctacatcc tgaccgccat ggccattgac 420

25 cgctacctgg ccaactgtcca ccccatctct tccacgaagt tccggaagcc ctctgtggcc 480  
 accctgggtga tctgcctcct gtgggccctc tccttcatca gcatcacccc tgtgtggctg 540

30 tatgccagac tcatccctt cccaggaggt gcagtgggct gcggcatacg cctgcccac 600  
 ccagacactg acctctactg gttcacctg taccagtttt tcctggcctt tgccctgcct 660  
 tttgtgggtca tcacagccgc atacgtgagg atcctgcagc gcatgacgtc ctcaagtggc 720

35 cccgcctccc agcgcagcat ccggctgcgg acaagagggt tgaccgcac agccatcgcc 780  
 atctgtctgg tcttctttgt gtgctgggca ccctactatg tgctacagct gaccagttg 840

40 tccatcagcc gcccgacct cacctttgtc tacttataca atgcggccat cagcttgggc 900  
 tatgccaaca gctgcctcaa cccctttgtg tacatcgtgc tctgtgagac gttccgcaa 960  
 cgcttgggtcc tgtcggtgaa gcctgcagcc caggggcagc ttcgcgctgt cagcaacgct 1020

45 cagacggctg acgaggagag gacagaaagc aaaggcacct ctagaatggg ctgcacactg 1080  
 agcgtgagg acaaggcggc cgtggagcgc agcaagatga tcgaccgcaa cctccgggag 1140  
 gacggagaga aggcagcgcg cgaggtcaag ctgctgctgc tgggtgctgg tgaatccggg 1200

50 aagagcaca ttgtgaagca gatgaaaatt atccacgagg ctggctactc agaggaagag 1260  
 tgtaagcagt acaaagcagt ggtctacagc aacaccatcc agtccatcat tgccatcatt 1320

55 agagccatgg ggagattgaa aatcgacttt ggagacgctg ctctgcgga tgatgctcgc 1380  
 caactcttcg tgcttgctgg ggctgcagag gaaggcttta tgaccgcgga gctcgcggc 1440  
 gtcataaaga gactgtggaa ggacagcggg gtgcaagcct gcttcaacag atcccgagg 1500

taccagctga acgattcggc ggcgtactac ctgaatgact tggacagaat agcacaacca 1560  
 5 aattacatcc caaccagca ggatgttctc agaactagag tgaaaacgac gggaattgtg 1620  
 gaaacccact ttactttcaa agatcttcat tttaaaatgt ttgacgtggg aggccagaga 1680  
 tcagagcgga agaagtggat tcaactgcttt gaaggcgtga ctgccatcat cttctgtgtg 1740  
 10 gccctgagtg actatgacct ggttcttctg gaggatgaag aaatgaaccg gatgcatgaa 1800  
 agcatgaagc tgttcgatag catatgtaac aacaagtggg ttacggacac atccatcatc 1860  
 cttttcctga acaagaagga cctcttcgaa gagaagatca aaaagagtcc cctcacgata 1920  
 15 tgctatccag aatatgcagg ctcaaacaca tatgaagagg cggctgcgta tatccagtgt 1980  
 cagtttgaag acctcaataa aaggaaggac acaaaggaaa tttacacca cttcacttgc 2040  
 20 gccacggata cgaagaatgt gcagtttgtg ttcgatgctg taacggacgt catcataaag 2100  
 aataacctaa aagactgtgg tctcttctaa tct 2133  
  
 25 <210> 12  
 <211> 709  
 <212> PRT  
 <213> 智人  
  
 30 <400> 12  
 Met Asp Leu Glu Ala Ser Leu Leu Pro Thr Gly Pro Asn Ala Ser Asn  
 1 5 10 15  
 Thr Ser Asp Gly Pro Asp Asn Leu Thr Ser Ala Gly Ser Pro Pro Arg  
 35 20 25 30  
 Thr Gly Ser Ile Ser Tyr Ile Asn Ile Ile Met Pro Ser Val Phe Gly  
 35 40 45  
 40 Thr Ile Cys Leu Leu Gly Ile Ile Gly Asn Ser Thr Val Ile Phe Ala  
 50 55 60  
 Val Val Lys Lys Ser Lys Leu His Trp Cys Asn Asn Val Pro Asp Ile  
 65 70 75 80  
 45 Phe Ile Ile Asn Leu Ser Val Val Asp Leu Leu Phe Leu Leu Gly Met  
 85 90 95  
 Pro Phe Met Ile His Gln Leu Met Gly Asn Gly Val Trp His Phe Gly  
 50 100 105 110  
 Glu Thr Met Cys Thr Leu Ile Thr Ala Met Asp Ala Asn Ser Gln Phe  
 115 120 125  
 55 Thr Ser Thr Tyr Ile Leu Thr Ala Met Ala Ile Asp Arg Tyr Leu Ala  
 130 135 140  
 Thr Val His Pro Ile Ser Ser Thr Lys Phe Arg Lys Pro Ser Val Ala  
 145 150 155 160

Thr Leu Val Ile Cys Leu Leu Trp Ala Leu Ser Phe Ile Ser Ile Thr  
 165 170 175  
 5 Pro Val Trp Leu Tyr Ala Arg Leu Ile Pro Phe Pro Gly Gly Ala Val  
 180 185 190  
 Gly Cys Gly Ile Arg Leu Pro Asn Pro Asp Thr Asp Leu Tyr Trp Phe  
 195 200 205  
 10 Thr Leu Tyr Gln Phe Phe Leu Ala Phe Ala Leu Pro Phe Val Val Ile  
 210 215 220  
 Thr Ala Ala Tyr Val Arg Ile Leu Gln Arg Met Thr Ser Ser Val Ala  
 225 230 235 240  
 15 Pro Ala Ser Gln Arg Ser Ile Arg Leu Arg Thr Lys Arg Val Thr Arg  
 245 250 255  
 20 Thr Ala Ile Ala Ile Cys Leu Val Phe Phe Val Cys Trp Ala Pro Tyr  
 260 265 270  
 Tyr Val Leu Gln Leu Thr Gln Leu Ser Ile Ser Arg Pro Thr Leu Thr  
 275 280 285  
 25 Phe Val Tyr Leu Tyr Asn Ala Ala Ile Ser Leu Gly Tyr Ala Asn Ser  
 290 295 300  
 Cys Leu Asn Pro Phe Val Tyr Ile Val Leu Cys Glu Thr Phe Arg Lys  
 305 310 315 320  
 30 Arg Leu Val Leu Ser Val Lys Pro Ala Ala Gln Gly Gln Leu Arg Ala  
 325 330 335  
 35 Val Ser Asn Ala Gln Thr Ala Asp Glu Glu Arg Thr Glu Ser Lys Gly  
 340 345 350  
 Thr Ser Arg Met Gly Cys Thr Leu Ser Ala Glu Asp Lys Ala Ala Val  
 355 360 365  
 40 Glu Arg Ser Lys Met Ile Asp Arg Asn Leu Arg Glu Asp Gly Glu Lys  
 370 375 380  
 Ala Ala Arg Glu Val Lys Leu Leu Leu Leu Gly Ala Gly Glu Ser Gly  
 385 390 395 400  
 45 Lys Ser Thr Ile Val Lys Gln Met Lys Ile Ile His Glu Ala Gly Tyr  
 405 410 415  
 50 Ser Glu Glu Glu Cys Lys Gln Tyr Lys Ala Val Tyr Ser Asn Thr  
 420 425 430  
 Ile Gln Ser Ile Ile Ala Ile Ile Arg Ala Met Gly Arg Leu Lys Ile  
 435 440 445  
 55 Asp Phe Gly Asp Ala Ala Arg Ala Asp Asp Ala Arg Gln Leu Phe Val  
 450 455 460  
 Leu Ala Gly Ala Ala Glu Glu Gly Phe Met Thr Ala Glu Leu Ala Gly



	465	470	475	480
	Val Ile Lys Arg Leu Trp Lys Asp Ser Gly Val Gln Ala Cys Phe Asn			
	485	490	495	
5	Arg Ser Arg Glu Tyr Gln Leu Asn Asp Ser Ala Ala Tyr Tyr Leu Asn			
	500	505	510	
10	Asp Leu Asp Arg Ile Ala Gln Pro Asn Tyr Ile Pro Thr Gln Gln Asp			
	515	520	525	
	Val Leu Arg Thr Arg Val Lys Thr Thr Gly Ile Val Glu Thr His Phe			
	530	535	540	
15	Thr Phe Lys Asp Leu His Phe Lys Met Phe Asp Val Gly Gly Gln Arg			
	545	550	555	560
	Ser Glu Arg Lys Lys Trp Ile His Cys Phe Glu Gly Val Thr Ala Ile			
	565	570	575	
20	Ile Phe Cys Val Ala Leu Ser Asp Tyr Asp Leu Val Leu Ala Glu Asp			
	580	585	590	
25	Glu Glu Met Asn Arg Met His Glu Ser Met Lys Leu Phe Asp Ser Ile			
	595	600	605	
	Cys Asn Asn Lys Trp Phe Thr Asp Thr Ser Ile Ile Leu Phe Leu Asn			
	610	615	620	
30	Lys Lys Asp Leu Phe Glu Glu Lys Ile Lys Lys Ser Pro Leu Thr Ile			
	625	630	635	640
	Cys Tyr Pro Glu Tyr Ala Gly Ser Asn Thr Tyr Glu Glu Ala Ala Ala			
	645	650	655	
35	Tyr Ile Gln Cys Gln Phe Glu Asp Leu Asn Lys Arg Lys Asp Thr Lys			
	660	665	670	
40	Glu Ile Tyr Thr His Phe Thr Cys Ala Thr Asp Thr Lys Asn Val Gln			
	675	680	685	
	Phe Val Phe Asp Ala Val Thr Asp Val Ile Ile Lys Asn Asn Leu Lys			
	690	695	700	
45	Asp Cys Gly Leu Phe			
	705			

图 1  
IP3 检测 293 细胞

